

Tesis de Posgrado

Reacción de compuestos organolíticos con lactonas saturadas y con otros derivados de ácido : Su aplicación en síntesis orgánica

Arzeno, Humberto Bartolomé

1978

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Arzeno, Humberto Bartolomé. (1978). Reacción de compuestos organolíticos con lactonas saturadas y con otros derivados de ácido : Su aplicación en síntesis orgánica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1546_Arzeno.pdf

Cita tipo Chicago:

Arzeno, Humberto Bartolomé. "Reacción de compuestos organolíticos con lactonas saturadas y con otros derivados de ácido : Su aplicación en síntesis orgánica". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1978.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1546_Arzeno.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

REACCION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS CON LACTONAS SATURADAS
Y CON OTROS DERIVADOS DE ACIDO. SU APLICACION EN SINTESIS ORGANICA

1546 =

1546
ej 2

HUMBERTO B. ARZENO

Tesis presentada para optar al título de
Doctor en Ciencias Químicas

1978

A los que me ayudaron a crecer

Mi mas profundo agradecimiento al
Dr. Eduardo L. Sánchez, quien su-
giriera el tema de esta tesis, por
su permanente apoyo y dedicación
y por las enseñanzas de él recibi-
das que me permitieron realizar
el presente trabajo.

Agradezco también:

Al Dr. Ernest Wenkert(Rice University, Houston, Texas)
al Dr. Diego Theumann(BASF, Brasil) por el valioso aporte brindado al facilitar muestras de cis-3-hexenol, DABCO y litio.

A la Srta S. Melo, al Sr. J.J. Ferrer y al personal de la
sección espectroscopía del Dpto de Química Orgánica(F.C.E. y N.) por los espectros infrarrojos de alta resolución, de resonancia magnética protónica y de masa realizados.

A la Dra B.B. de Deferrari y a la Lic. M. Marcote por los
microanálisis realizados.

A mis compañeros del Departamento de Química Orgánica por
su cordialidad y apoyo permanente.

INDICE GENERAL

| | pág. |
|---|------|
| <u>CAPITULO 1: ANTECEDENTES</u> | |
| INTRODUCCION | 1 |
| CONSTITUCION DE LOS COMPUESTOS ORGANOLITICOS | 1 |
| Constitución en ausencia de dadores de electrones | 2 |
| Constitución en presencia de dadores de electrones | 2 |
| PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS | 3 |
| 1) A partir de halogenuros orgánicos y litio metálico | 3 |
| 2) Preparación por metalación | 6 |
| a) Metalación de hidrocarburos ácidos | 6 |
| b) Metalación de grupos alquilo activos | 7 |
| c) Metalación de compuestos heteroaromáticos | 9 |
| 3) Preparación por intercambio halógeno-metal | 10 |
| 4) Transmetalación | 10 |
| REACCIONES DE LOS COMPUESTOS ORGANOLITICOS | 12 |
| 1) Reacciones con aldehídos y cetonas | 12 |
| 2) Reacciones con ácidos carboxílicos | 13 |
| 3) Formación de alcoholes terciarios, por reacción con ácidos carboxílicos | 20 |
| 4) Adición a derivados de ácido | 22 |
| a) Cloruros de ácido | 23 |

| | |
|--|----|
| b) Anhídridos | 24 |
| c) Amidas | 25 |
| d) Esteres | 27 |
| e) Lactonas | 29 |
| 5) Reacciones con disulfuro de carbono | 37 |
| 6) Reacciones con ditióésteres | 38 |
| SÍNTESIS DE DICETONAS | 42 |
| Síntesis de 1,4-dicetonas | 42 |
| cis-Jasmona | 46 |
| Síntesis de 1,5-dicetonas | 55 |

CAPÍTULO 2: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

| | |
|---|----|
| 1) Introducción | 58 |
| 2) Estudio comparativo de la reacción de γ -valerolactona con n-butil-litio y bromuro de n-butil magnesio | 60 |
| 3) Reacción de compuestos alquil líticos con lactonas saturadas | |
| a.- Resultado de la reacción | 65 |
| b.- Propiedades espectroscópicas de las hidroxiketonas | 68 |
| 4) Reacción de compuestos aril líticos con lactonas saturadas | |
| a.- Resultado de la reacción | 75 |
| b.- Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos | 79 |

| | |
|---|-----|
| 5) Reacción de otros compuestos organolíticos con lactonas saturadas | |
| a.- Resultado de la reacción | 63 |
| b.- Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos | 86 |
| 6) Reacción de compuestos organolíticos con derivados de ácidos | |
| a.- Resultado de la reacción | 92 |
| b. Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos | 93 |
| 7) Reacción de compuestos organolíticos con ditioésteres | |
| a.- Resultado de la reacción | 96 |
| b.- Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos | 101 |
| 8) Síntesis de γ - y δ -cetoácidos | |
| a.- Síntesis | 102 |
| b.- Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos | 104 |
| 9) Síntesis de 5-alkil- γ -lactonas y de 6-alkil- δ -lactonas | |
| a.- Síntesis | 107 |
| b.- Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos | 110 |
| 10) Síntesis de 1,4- y 1,5-dicetonas | |
| a.- Síntesis | 114 |
| b.- Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos | 118 |
| 11) Su aplicación en la síntesis de productos naturales | |
| a.- Síntesis | 127 |
| b.- Propiedades espectroscópicas | 129 |
| 12) Conclusión | 133 |

CAPITULO 3: PARTE EXPERIMENTAL

| | |
|----------------------------|-----|
| Indice de compuestos | 135 |
| Técnica utilizada | 137 |
| Resumen | 184 |
| Bibliografía | 187 |

CAPITULO N° 1: ANTECEDENTES

INTRODUCCION

En este capítulo se discutirá, en forma breve, la constitución de los compuestos organolíticos, sus métodos de preparación y su reactividad frente a compuestos carbonílicos como aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, etc.

También se presenta un resumen de los métodos de síntesis de 1,4- y 1,5-dicetonas.

CONSTITUCION DE LOS COMPUESTOS ORGANOLITICOS

Aunque generalmente la fórmula RLi es adecuada para representar en ecuaciones a los compuestos organolíticos, no corresponde exactamente a su estructura real, ya que los mismos se encuentran asociados y forman complejos de coordinación en presencia de compuestos dadores de electrones.

En base a la diferencia de electronegatividad entre los átomos de carbono y de litio o por cálculos de orbitales moleculares de Hückel^{1,2}, se puede predecir un alto carácter iónico para la unión entre ambos átomos. Sin embargo, muchas de las propiedades físicas, como por ejemplo, el punto de fusión, la solubilidad y su momento dipolar, son incompatibles con estructuras altamente iónicas. Una confirmación experimental que la unión no es de este tipo, se obtiene mediante la comparación de los valores de desplazamiento químico de los espectros de R.M.N. de C-13 y de las constantes de acoplamiento $^{13}C-H$ del átomo de carbono α , con los de los correspondientes hidrocarburos. Las diferencias relativamente pequeñas entre los valores correspondientes a los compuestos organolíticos y los de los hidrocarburos indican que

el átomo de carbono α está hibridizado sp^3 y lleva sólo una fracción de carga negativa^{3,4}.

Constitución en ausencia de dadores de electrones

La mayoría de los alquil-litio son hexámeros en solventes hidrocarbonados, excepto cuando están ramificados en el C_α o en el C_β , en cuyo caso son generalmente tetrámeros⁵. Estos oligómeros son muy estables, su grado de asociación es constante en amplios rangos de concentración y no existen evidencias de disociación en soluciones diluídas. Cálculos de orbitales moleculares^{1,2} han confirmado que tales estructuras deben ser mucho más estables que los monómeros y que debe existir una considerable superposición entre los orbitales del carbono y del litio, dando uniones altamente covalentes, con sólo una carga residual sobre el átomo de carbono.

Constitución en presencia de dadores de electrones

Los compuestos organolíticos son deficientes en electrones, no sólo en el sentido formal sino también en su conducta hacia las bases de Lewis. Son posibles dos modos de interacción con las mismas: coordinación de la base de Lewis con el oligómero o depolimerización para dar un complejo de coordinación con un grado de polimerización menor o el monómero.

En general, los alquil-litio no son hexámeros en presencia de dadores de electrones, sino que se encuentran como tetrámeros, asociación que persiste en presencia de dadores de electrones fuertes como el tetrahidrofurano⁵.

El metil-litio ha sido muy estudiado y se encontraron estructuras similares a la del cristal (tetraméricas) en tetrahidrofurano, tristilamina y dietiléter. Es difícil determinar experimentalmente el número de moléculas de éter etílico asociadas, pero los resultados obtenidos indican un máximo de cuatro moléculas de dador por tetramero^{5,6}.

Se ha determinado que los compuestos del tipo aril-litio existen como dímeros en soluciones de dietiléter o tetrahidrofurano⁷.

Los compuestos organolíticos también pueden formar complejos con aminas, con otros compuestos organometálicos, con sales de hidrácidos y con alcoóxidos. Los complejos con estos últimos y con haluros de litio son importantes porque estas sustancias están frecuentemente presentes en las soluciones de los compuestos organolíticos y pueden afectar mucho sus reacciones. Es poco lo que se conoce acerca de la estructura de los complejos formados con haluros de litio. Si se enfría la solución resultante de la reacción de litio con bromuro de metilo en éter etílico, precipita un sólido de composición $\text{MeLi} \cdot \text{BrLi} \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ ⁸. En ausencia de éter etílico se obtienen sólidos de composición variable.

Existen evidencias indirectas que los complejos de fenil-litio con bromuro y con yoduro de litio, tienen una estequiometría 1:1⁹.

PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS

1) A partir de halogenuros orgánicos y litio metálico

Muchos alquil y aril-litio simples, pueden prepararse fácilmente por

un procedimiento similar al usado para la preparación de los reactivos de Grignard:



El mecanismo de la reacción no está del todo elucidado, aunque el hecho de haber determinado la presencia de hidrocarburos producidos por acoplamiento, alcanos y alquenos correspondientes al halogenuro de alquilo, como así también la existencia de reordenamientos¹⁰, sugiere que pueden estar involucrados radicales libres.

Con el fin de obtener altos rendimientos, deben ser tomados en consideración varios factores, como ser: a) la naturaleza del halogenuro, b) la pureza y estado físico del litio y c) el solvente. Factores de menor importancia son la naturaleza de la atmósfera inerte y la presencia de alcóxidos como impurezas en muy baja proporción.

Los mejores rendimientos se obtienen con cloruros y con bromuros. Con los yoduros existe el inconveniente de su tendencia a dar la reacción de Wurtz, con la excepción del metil-litio que puede ser convenientemente preparado a partir de yoduro de metilo. Aparte del costo, la elección entre cloruros y bromuros está determinada por factores de reactividad y la tendencia a dar reacciones laterales. Los bromuros reaccionan más fácilmente, pero tienen más tendencia a dar acoplamiento tipo Wurtz y otros productos laterales. Además, el factor de interés puede ser el halogenuro de litio formado en la reacción ya que, como hemos visto antes, forman complejos de coordinación con los com-

puestos organolíticos y para algunas reacciones su presencia puede no ser deseable. Los bromuros y los yoduros de litio son más solubles en éter que el cloruro de litio, por lo tanto cuando se requiere una solución libre de haluros, es conveniente utilizar cloruros orgánicos.

Para minimizar las reacciones laterales, es conveniente que la superficie metálica sea grande. Para reactivos de fácil preparación puede utilizarse el litio cortado en pequeños trozos, pero en casos más dificultosos se utiliza arena o dispersión de litio.

También es importante la presencia de sodio en el litio utilizado. Cuando se utiliza litio libre de sodio no se produce reacción, mientras que altas proporciones de este último conducen a un aumento de las reacciones laterales. La concentración óptima varía según el caso, pero una concentración del 1-2% es frecuentemente adecuada^{11,12}. La presencia de cobre puede ser ventajosa en algunos casos¹³.

Para preparar y manipular los compuestos organolíticos es necesaria una atmósfera inerte. Para la mayoría de los casos se puede utilizar nitrógeno libre de oxígeno, pero la superficie del litio se vuelve opaca debido a la formación del nitruro, por lo que cuando se desea un máximo de superficie brillante puede ser beneficioso utilizar helio o argón^{14,15}.

Una de las mayores diferencias entre la preparación de los compuestos organolíticos y la de los reactivos de Grignard es el solvente empleado. Los reactivos de Grignard se preparan generalmente en éteres ya que son poco solubles en los solventes hidrocarbonados y precipitan sobre la superficie del metal deteniendo la reacción, mientras que la mayoría de los compuestos orgánicos

nolíticos se preparan en solventes hidrocarbonados. Análogamente, el fenil-litio y el metil-litio, que son insolubles en hidrocarburos, no pueden sintetizarse directamente en estos solventes. Una limitación en el uso de éteres como solvente es que estos son atacados por los compuestos organolíticos. Afortunadamente, los que no pueden ser preparados en hidrocarburos son los que atacan al éter más lentamente.

2) Preparación por metalación

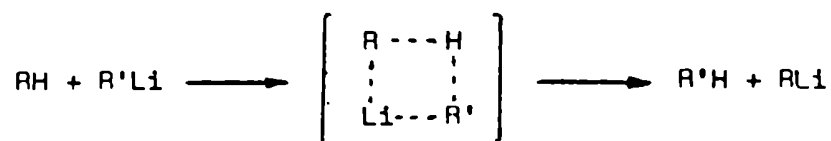
Es aquella en la que el nuevo compuesto organolítico se forma a partir de otro y de un sustrato que posee un carbono con un hidrógeno ácido.



Las reacciones de metalación tienen un enorme alcance, lo cual se pone de manifiesto por un resumen que cubre la literatura hasta 1952, con 170 referencias¹⁶ y otro que abarca de 1952 hasta 1966 con más de 600¹⁷.

a) Metalación de hidrocarburos ácidos

Los hidrocarburos que pueden ser metalados son aquellos en los que la carga negativa parcial sobre el carbono se estabiliza por deslocalización u otros factores(p. ej., Ph_3CH , acetileno, ciclopentadieno). No se conoce exactamente el mecanismo, pero se ha propuesto que involucra un estado de transición de cuatro centros.



Se observó que la velocidad de metalación es mucho mayor en éter que en solventes hidrocarbonados y que aumenta con la capacidad dadora de electrones de los mismos^{16,18}. Las razones de este comportamiento pueden ser debidas a una depolimerización del compuesto organolítico, un aumento del carácter carbaniónico por solvatación del metal o estabilización dieléctrica del estado de transición.

Se ha utilizado la capacidad de las bases de Lewis para acelerar la metalación. Por ejemplo, el benceno es metalado lentamente y con bajo rendimiento por n-butil-litio en éter etílico¹⁶, pero se metala con velocidad moderada en tetrahidrofurano y rápidamente y con buen rendimiento por el mismo reactivo en presencia de 1,4-diazabicyclo(2,2,2)-octano(DABCO)^{19,20} o de tetrametilendiamina(TMEDA).

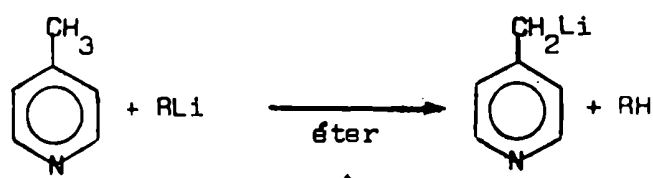
b) Metalación de grupos alquilo activos

Se podría esperar que muchos compuestos con grupos alquilo activos se metalen fácilmente, pero la situación se complica ya que muchos grupos activantes reaccionan con los compuestos organolíticos. Sin embargo, el compuesto metalado puede no ser un verdadero compuesto organolítico sino un sistema tautomérico, donde el átomo de litio puede estar asociado con nitrógeno u oxígeno más que con un átomo de carbono. Sin embargo, muchos de estos deriva-

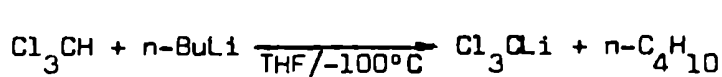
dos reaccionan como C-litio compuestos y han sido utilizados como tales en síntesis.

Existen muchos ejemplos de este tipo de metalación, es decir de grupos alquilo activados por efecto mesomérico o inductivo, algunos de los cuales se indican a continuación:

ref.



21.

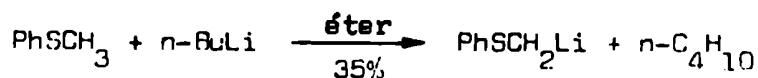


22

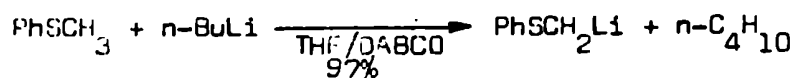


23

Este último es un ejemplo de metalación α a un elemento de la primera fila de la tabla periódica. Apparently, the metalation α to the elements of the second row of the periodic table should not be favorable, due to its greater electropositive character. However, in many cases such metalations occur very rapidly (e.g., with sulfoxides, phosphonium salts, etc.) because these groups are electron attractors by mesomeric or inductive effect. In other cases (e.g., sulfides, phosphines, etc.) the stability of the anion is produced by the delocalization of the charge due to the participation of the d orbitals of the heteroatom²⁴.



25

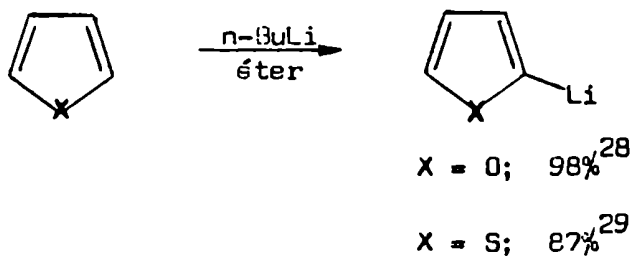


26

c) Metalación de compuestos heteroaromáticos

Los compuestos heteroaromáticos, considerados como sustratos para la metalación, pueden ser divididos en tres grupos: compuestos monocíclicos, compuestos bicíclicos, donde se metala el anillo heterocíclico o el homocíclico y compuestos tricíclicos donde se metala el anillo homocíclico. Un hecho común de estas reacciones es la facilidad con que ocurren a bajas temperaturas lo que permite usar compuestos metalados en síntesis, aún en presencia de grupos funcionales reactivos, p.ej. la preparación del 3-ciano-2-tienil-litio²⁷.

Nos ocuparemos solamente del primer tipo. Para los compuestos monocíclicos de 5 miembros, la metalación ocurre siempre en la posición adyacente al heteroátomo. Para heteroátomos como nitrógeno u oxígeno, la orientación puede ser explicada por los efectos inductivos del heteroátomo, junto con su habilidad para coordinarse con el agente metalante. Para heterociclos con átomos de S o Se, debe estar involucrada la participación de los orbitales d de los mismos.

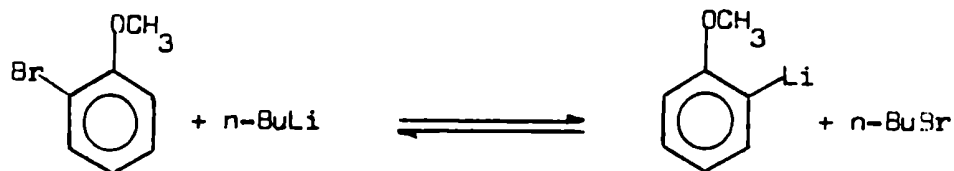


3) Preparación por intercambio halógeno-metal

Esta reacción fue descubierta independientemente por Gilman^{30,31} y Wittig³² y el número de ejemplos acumulados desde 1938 permite hacer una serie de generalizaciones:



- La reacción es reversible^{33,34}.
- El átomo de litio queda preferencialmente unido al grupo orgánico que estabiliza mejor la carga negativa^{34,35}.
- La reacción ocurre fácilmente con bromuros y con ioduros, raramente con cloruros y prácticamente no ocurre con fluoruros³⁶.
- La reacción es más rápida en éteres que en solventes hidrocarbonados^{35,37}, pero es disminuida por la presencia de halogenuros de litio⁹.

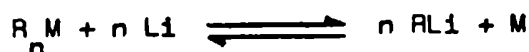


4) Transmetalación

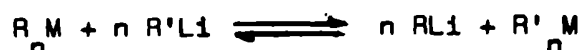
Este método puede utilizarse para preparar compuestos organolíticos no contaminados con haluros de litio o aquellos cuya preparación no es posible por otros caminos.

Dos tipos de reacciones de transmetalación se han empleado en la pre-

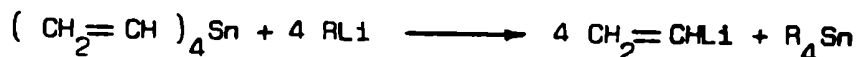
paración de compuestos organolíticos. Una de ellas involucra la reacción de un derivado de un metal menos electropositivo que el litio con este último,



y la otra con un compuesto organolítico



Las reacciones del primer tipo no son usadas a menudo, debido a que son reversibles^{38,39}, lentas y experimentalmente inconvenientes. La reacción de derivados de metales menos electropositivos que el litio con compuestos organolíticos, ha sido desarrollada por Seyferth y col.⁴⁰. Se han utilizado preferencialmente compuestos organomercurícos y organoestánicos. La mayoría de las reacciones son de equilibrio y son de utilidad cuando el mismo está muy desplazado en la dirección requerida, p.ej. en la preparación de vinil-litio a partir de tetravinil-estaño y fenil-litio o n-butil-litio⁴¹.

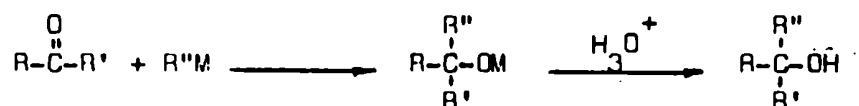


Para los compuestos vinílicos la reacción ocurre con retención de la configuración⁴².

REACCIONES DE LOS COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

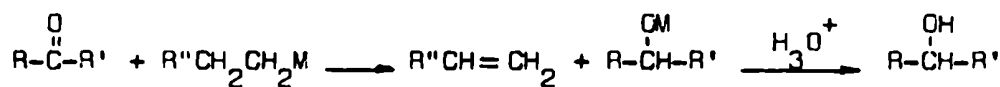
1) Reacciones con aldehídos y cetonas

Los compuestos organolíticos reaccionan con los aldehídos y las cetonas para dar los mismos compuestos que se obtienen cuando estos últimos reaccionan con los reactivos de Grignard



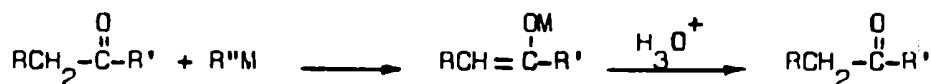
M = MgX ó Li

La reacción con el reactivo de Grignard está sujeta a varias reacciones laterales⁴³, siendo la más importante la reducción que ocurre cuando el reactivo tiene hidrógenos β.



M = MgX ó Li

y las reacciones de enolización



M = MgX ó Li

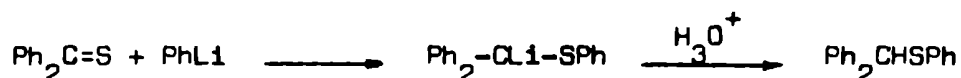
En general, con reactivos organolíticos, las reacciones laterales son menos susceptibles de producirse y se obtienen excelentes rendimientos de los productos de adición⁴⁴.

La reactividad de varios compuestos organolíticos con cetonas es:
fenil-litio > etil-litio > isopropil-litio⁴⁵.

Una de las mayores diferencias en el comportamiento de los reactivos

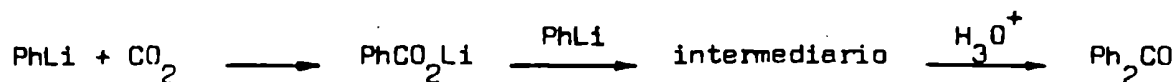
organolíticos y los reactivos de Grignard, está dada por la forma de reaccionar con compuestos carbonílicos α, β -no saturados. Los compuestos organolíticos tienden a adicionarse exclusivamente 1,2 mientras que los reactivos de Grignard dan frecuentemente productos de adición 1,4.

Por analogía con la reacción de cetonas, el producto de la reacción de un compuesto organolítico con una tiocetona debería ser un tiolato. Sin embargo, el fenil-litio se adiciona a la tiobenzofenona en un sentido opuesto para dar S-difenilmetiltiofenol⁴⁶.



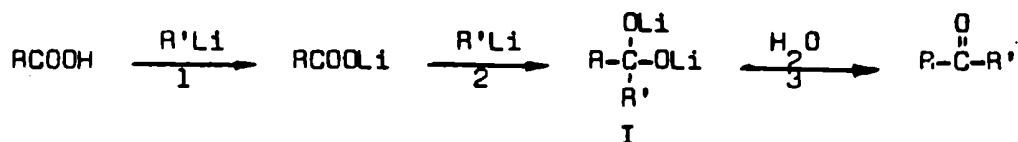
2) Reacciones con ácidos carboxílicos

La reacción de los reactivos organolíticos con ácidos carboxílicos constituye un método general de síntesis de cetonas. Esta reacción fue descubierta por Gilman y Van Ess, en 1933⁴⁷, durante los estudios de carbonatación de los reactivos organolíticos.



La reacción de estos reactivos con ácidos carboxílicos está limitada a la síntesis de cetonas acíclicas, pudiendo ser estas simétricas o asimétricas. El mecanismo de la reacción no ha sido totalmente determinado. Por analogía con la reacción de cetonas con reactivos organolíticos, la cual sí ha

sido muy estudiada⁴⁵, puede considerarse que están involucradas las siguientes etapas:



La reacción entre el ácido carboxílico y el reactivo organolítico (etapa 1) y la reacción de hidrólisis(etapa 3), son rápidas. La etapa lenta de la reacción debe ser el ataque del reactivo organolítico sobre el átomo de carbono carbonílico del carboxilato de litio(etapa 2). La estructura del intermediario I puede postularse sobre la base de los estudios realizados sobre el intermediario formado en la reacción entre fenil-litio y benzoato de litio⁴⁸ y del aislamiento de un intermediario de esa estructura cuando $\text{R} = \text{R}' = \text{CF}_3$ ⁴⁹.

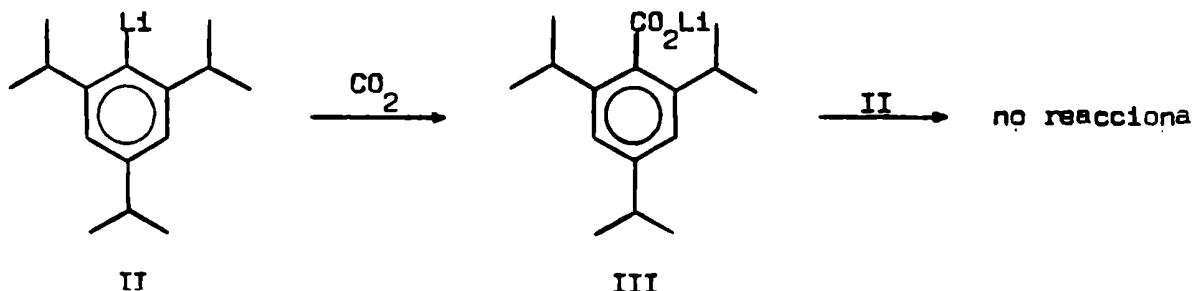
No se sabe con certeza si la estabilidad del intermediario I es el único factor responsable de los altos rendimientos de cetonas en la reacción de compuestos organolíticos con ácidos carboxílicos.

También algunas veces se ha descripto la formación de cetonas a partir de la reacción de reactivos de Grignard con sales de ácidos carboxílicos⁴³. Sin embargo, los rendimientos de estas reacciones son inferiores, probablemente debido a que OMg^+ es un mejor grupo saliente que OLi , por lo que el intermediario de la reacción es menos estable y se forma una mayor proporción del alcohol correspondiente. Se puede considerar que son cuatro los factores que hacen que la reacción de reactivos organolíticos con ácidos carboxílicos de mayor rendimiento de cetonas que el obtenido a partir de otros reactivos or-

ganometálicos: 1) la mayor nucleofilicidad de los reactivos organolíticos, comparada con la de los organomagnesianos⁴⁷; 2) la apreciable solubilidad del carboxilato de litio en los solventes empleados, comparada con la de otros metales; 3) la mayor susceptibilidad al ataque nucleofílico del carbono carbonílico del carboxilato de litio, comparada con la de otros carboxilatos metálicos, debido al mayor carácter iónico de estos; 4) la mayor estabilidad del intermedio I, comparada con la de otros gem-dialcóxidos metálicos.

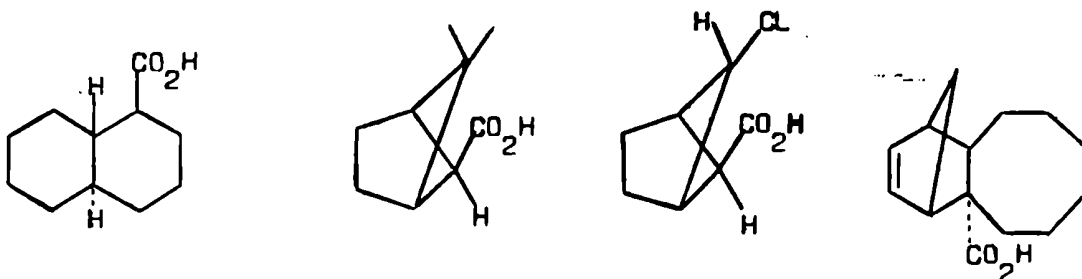
No se ha realizado un estudio comparativo de las reactividades de los reactivos alquil y aril-líticos con carboxilatos de litio. En general, las reacciones ocurren rápidamente con todos los reactivos organolíticos, pues se obtienen altos rendimientos de cetonas luego de hacerlos reaccionar a temperatura ambiente durante 10 minutos.

Los efectos estéricos originados en reactivos organolíticos voluminosos, no han sido muy estudiados, pero no deben ser muy importantes ya que el t-butil-litio reacciona rápidamente con carboxilatos de litio. Tales efectos son sólo importantes cuando, además, se utiliza un carboxilato de litio altamente impedido; p.ej. el carboxilato III, formado por carbonatación del 2,4,6-triisopropilfenil-litio(II) no reacciona ulteriormente con II para dar la cetona correspondiente⁵⁰.



No se ha descrito si estos reactivos organolíticos reaccionan con sales de ácidos carboxílicos no impedidos.

Los factores estéricos, originados en el ácido carboxílico, no son tampoco dominantes. Los siguientes son ejemplos de los pocos casos en los que el ácido carboxílico no reacciona con metil-litio^{51,52,53}.



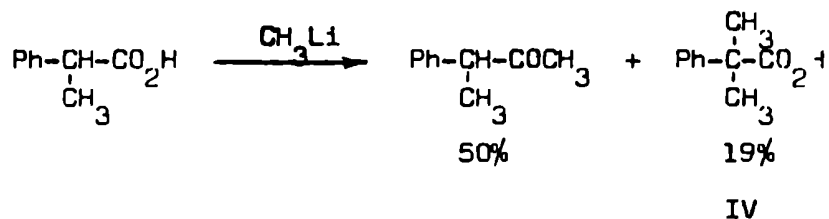
El hecho de que la reacción no ocurra puede deberse en algunos casos a la insolubilidad del carboxilato de litio más que a factores estéricos.

Los factores externos también influyen sobre la reactividad de los compuestos organolíticos con ácidos carboxílicos. El solvente de la reacción determina la reactividad nucleofílica del reactivo organolítico, afectando el grado de asociación⁵⁴ y la polaridad de la unión carbono litio como ya hemos visto. En presencia de alcóxidos el n-butil-litio es más reactivo⁵⁵.

El reactivo organolítico más comúnmente usado es el metil-litio aunque también se han empleado ocasionalmente el etil⁵⁶⁻⁶⁰, el t-butil⁶¹, el n-propil⁵⁸, el isopropil^{61,62}, el n-butil^{58,59} y el n-pentil-litio⁶³. En la serie aromática el más empleado es el fenil-litio, aunque también son usados el p- y el m-tolil-litio⁶⁴ y el 2,6-difluorofenil-litio⁶⁵. El furil-litio reacciona con los ácidos carboxílicos dando bajos rendimientos de producto caté-

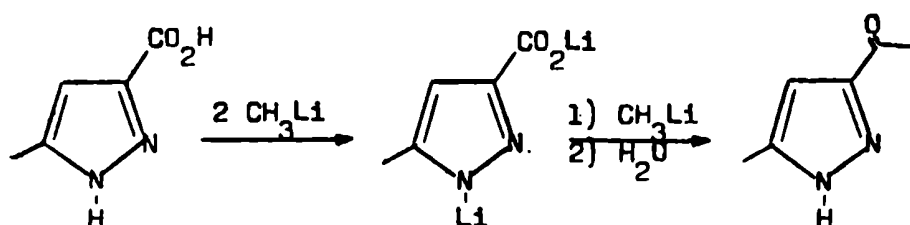
nico, debido a la formación competitiva de difurilcarbinol⁶⁶. Se ha descrito que la reacción de los alquenil-litio con ácidos carboxílicos y sus sales^{67,68} da bajos rendimientos de cetonas debido a la formación de productos tipo Wurtz durante la preparación del alquenil-litio o durante la reacción. Para lograr mejores rendimientos de cetonas, el alquenil-litio se genera en presencia del carboxilato⁶⁹.

Se han utilizado diferentes tipos de ácidos en esta reacción. Los ácidos alicíclicos dan altos rendimientos de cetonas, pero los ácidos aralcanoicos, dan rendimientos menores debido a la metalación de la posición bencílica⁷⁰.



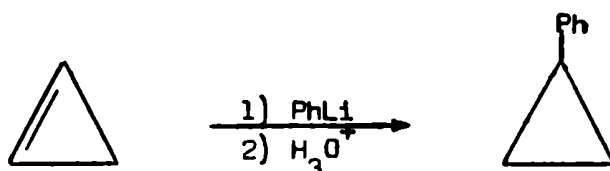
El ácido IV se forma por metalación del átomo de carbono α , seguida por la reacción con el yoduro de metilo que queda en el medio de reacción por la generación in situ del metil-litio.

En el caso de los ácidos aromáticos, la metalación en el anillo cuando este tiene un grupo atractor de electrones, o en la posición bencílica, son las reacciones laterales más importantes. Los problemas de metalación pueden ser superados, si el intermediario metalado no sufre una autocondensación, agregando el exceso necesario de organolitio⁷¹.



Se pueden presentar en este caso problemas de solubilidad por la formación de dilitio derivados, pero pueden ser superados eligiendo solventes adecuados para la reacción.

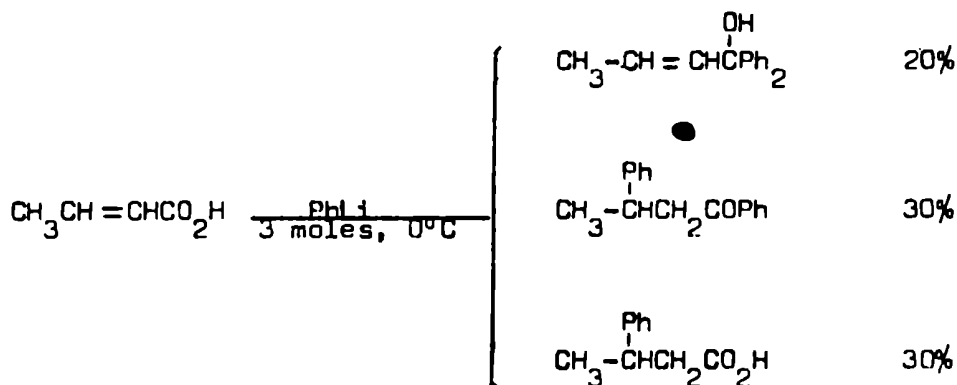
Los reactivos organolíticos se adicionan a los dobles enlaces no conjugados⁷². Cuando el doble enlace se encuentra en un anillo tensionado la adición de reactivos de litio ocurre más fácilmente como en el caso de la reacción entre fenil-litio y ciclopropeno⁷³.



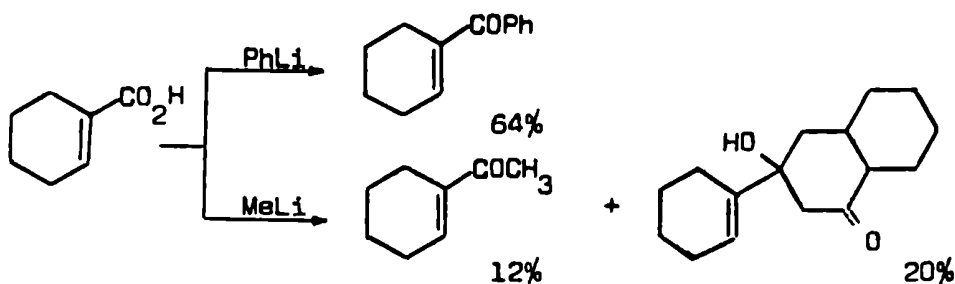
Sin embargo, los ácidos ciclopropencarboxílicos reaccionan normalmente⁷⁴. Con ácidos carboxílicos no saturados no conjugados, en los cuales el sitio no saturado es un doble enlace simple, la reacción también ocurre normalmente. La reacción de adición al doble enlace es más importante cuando se utilizan compuestos organolíticos muy reactivos como isopropil o t-butil-litio⁷⁵.

Las adiciones conjugadas son menos generales para los compuestos organolíticos que para otros reactivos organometálicos. El ácido crotonico reacciona con fenil-litio para dar productos de adición conjugada⁷⁶, pero con me-

til-litio reacciona normalmente.



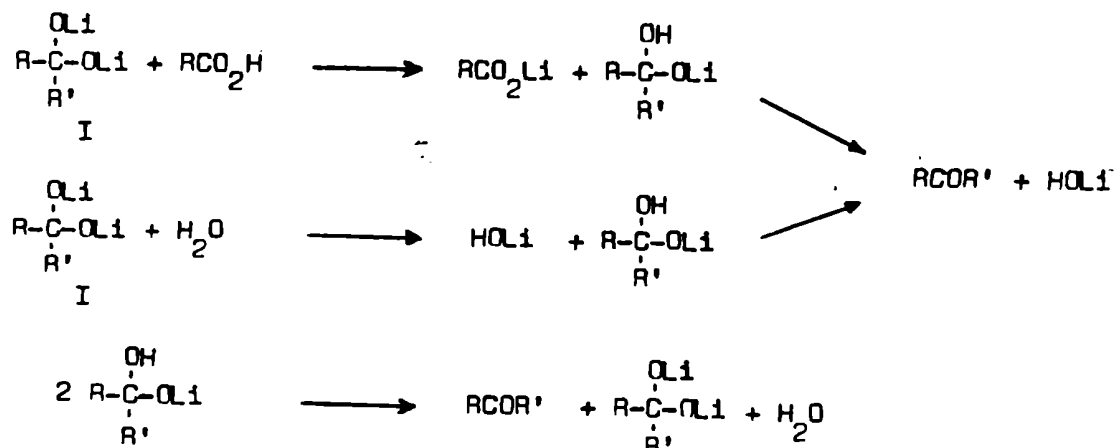
El ácido 1-ciclohexencarboxílico, reacciona con fenil-litio dando un producto de adición 1,2⁷⁷, mientras que con metil-litio reacciona dando un compuesto tricíclico, cuya formación a partir de la metil cetona esperada, se puede racionalizar como el resultado de una sucesiva condensación de Michael y aldólica.



De los datos disponibles en la literatura sobre adición conjugada de reactivos organolíticos a cetonas α, β -no saturadas⁷⁸, nitrilos⁷⁸ y amidas⁷⁷, la extensión en la cual esta ocurre depende de varios factores, incluyendo la naturaleza del compuesto organolítico y la estructura del compuesto no saturado.

3) Formación de alcoholes terciarios, por reacción con ácidos carboxílicos

La formación de alcoholes terciarios es la reacción lateral más importante que tiene lugar en la conversión de un ácido a una cetona, por reacción con un reactivo organolítico. La cantidad de alcohol formada es aparentemente errática, no predecible e irreproducible, lo cual sugiere que factores inadecuadamente controlados, son los responsables de este comportamiento. En la mayoría de las reacciones descritas en la literatura, la formación de alcohol no fue específicamente controlada, variando la cantidad formada desde 0 hasta 75%^{52,53,66,76,77,79,80}. De estos datos, no es posible correlacionar la facilidad de formación de alcohol con la estructura del reactivo organolítico. Los resultados indican que un exceso de reactivo puede ser perjudicial. Los rendimientos de cetonas son mayores a partir de la sal de litio que a partir del ácido⁴⁷ y varían de acuerdo a la técnica utilizada en la hidrólisis. Los resultados pueden interpretarse de la siguiente manera. La reacción de los ácidos carboxílicos con reactivos organolíticos no forma alcoholes terciarios debido a la estabilidad de la sal dilitiada intermedia. El alcohol debe producirse cuando se forma la cetona en el medio de reacción.



La primera de estas tres reacciones puede ocurrir si la velocidad de reacción del carboxilato de litio con el reactivo organolítico no es mucho más lenta que la velocidad de reacción de este último con el ácido carboxílico. La primer reacción puede ser eliminada usando la sal de litio en lugar del ácido. En caso de utilizar el ácido, puede ser disminuída agregando lentamente el mismo al reactivo organolítico agitado vigorosamente, de forma de asegurar que el ácido carboxílico y I no estén simultáneamente presentes en el mismo medio.

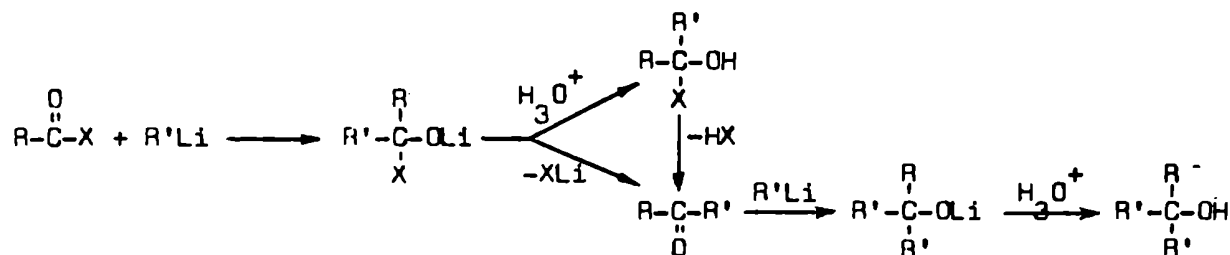
La segunda y la tercera reacción corresponden a la etapa de hidrólisis y son también una fuente potencial de alcohol terciario. Se deben tomar precauciones en esta etapa, si queda reactivo organolítico como frecuentemente ocurre. La mezcla de reacción debe adicionarse lentamente a un gran volumen del medio hidrolizante, para producir la hidrólisis del reactivo organolítico antes de que pueda reaccionar con la cetona formada, cuya concentración en la capa orgánica va aumentando. La velocidad de mezcla de las dos capas (el medio etéreo de la reacción y la acuosa hidrolizante) debe ser alta, de modo tal que el reactivo organolítico pueda ser transferido fuera de la capa orgánica, donde puede reaccionar con la cetona. Si se utiliza metil-litio, el exceso de reactivo puede ser destruído antes de la etapa hidrolítica por el agregado de acetato o formiato de etilo, si la presencia de isopropanol o t-butanol puede tolerarse en el producto.

Si la sal de litio tiene una solubilidad muy baja en el medio de reacción, puede formarse una cantidad de alcohol considerable si no se realiza la hidrólisis correctamente, ya que al finalizar la reacción queda un exceso con-

siderable de reactivo organolítico. Cuando se utiliza un solvente en el cual la sal de litio tiene una solubilidad mayor(tetrahydrofurano) queda poco organolitio sin reaccionar y disminuye la formación de alcohol. Otra ventaja de utilizar tetrahydrofurano es que al ser miscible con el agua no se tienen dos capas en la etapa de hidrólisis. Alternativamente, se puede utilizar ventajosamente un medio hidrolizante como metanol.

4) Adición a derivados de ácido

En principio, la reacción de un compuesto organolítico con un derivado de acilo RCOX , puede ocurrir en varias etapas



En la práctica, el punto que se alcanza en la secuencia depende de la eficacia del grupo X como grupo saliente. La adición a aldehídos y cetonas puede considerarse como un caso extremo, donde los grupos salientes son muy pobres y la reacción no continúa más allá de la primera etapa.

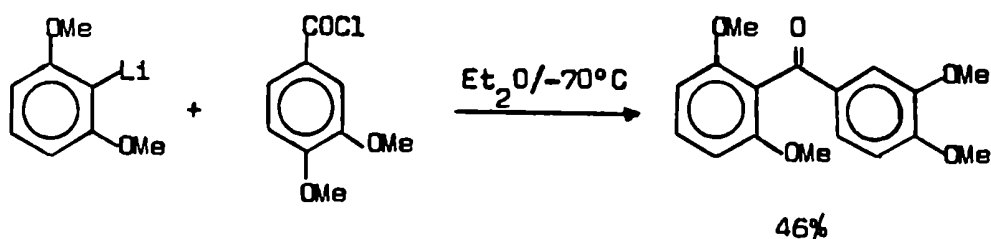
Con anhídridos, cloruros de ácido y ésteres de ácidos carboxílicos los productos usuales de la reacción son los alcoholes terciarios, debido a la fácil descomposición del intermediario organometálico a una cetona en el medio de la reacción.

En algunos casos particulares, es posible obtener altos rendimientos

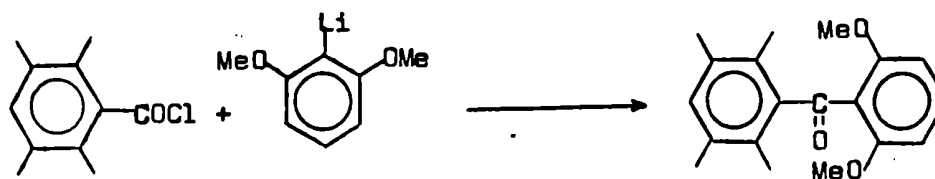
de cetonas, p. ej., con reactivos de litio heterocíclicos. El 2-picolil-litio reacciona con cloruro de benzoílo⁸¹, anhídrido acético^{81,82}, anhídrido propiónico⁸², anhídrido butírico⁸², cloruro de acetilo⁸¹⁻⁸³ y acetato de etilo⁸⁴ para dar los correspondientes productos cetónicos.

a) Cloruros de ácido

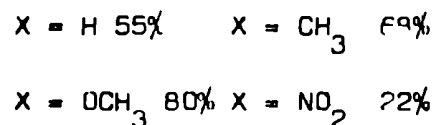
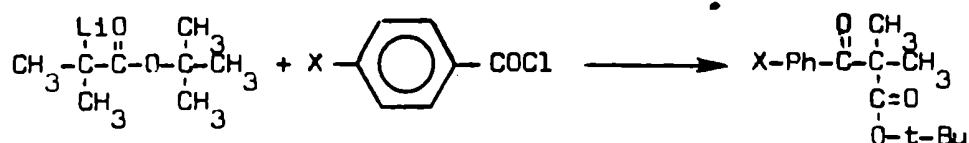
Los iones haluro son muy buenos grupos salientes, por lo que la eliminación del grupo X del intermediario ocurre simultáneamente con la adición al grupo carbonilo. Es prácticamente imposible evitar una situación en la que existan simultáneamente la cetona y el organolitio, por lo que el producto principal de esta reacción es el alcohol terciario. Sin embargo, ocasionalmente se pueden obtener buenos rendimientos de cetonas, particularmente en aquellos casos en que una segunda adición es muy lenta por impedimento estérico⁸⁵.



Se obtienen también buenos rendimientos de cetonas en la reacción de cloruro de duroílo con 2,6-dimetoxifenil-litio^{86,87,88}.



La acilación del α -litio isobutirato de t-butilo con cloruro de benzoflo o ciertos derivados da el correspondiente β -cetoéster con buen rendimiento⁸⁹.

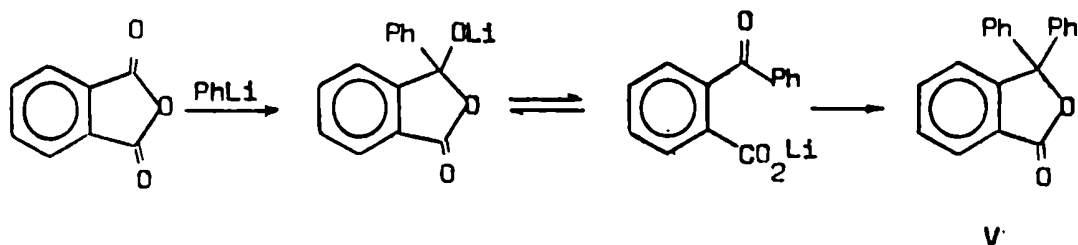


b) Anhídridos

El grupo aciloxi de un anhídrido, como el halógeno de un halogenuro de ácido, es un excelente grupo saliente y la reacción de un organolitio con un anhídrido conduce a un alcohol terciario.

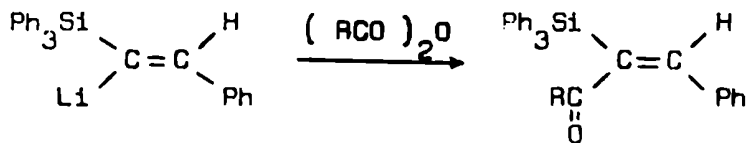
Bajo condiciones especiales, la adición del organolitio a anhídrido acético a -60°C ^{90,91,92} da lugar a cetonas con rendimientos moderados pero la reacción no es de gran valor preparativo.

Cuando se adiciona anhídrido ftálico a fenil-litio(1 equiv.), a -78°C , el rendimiento del ftálido V es del 78%⁹³.



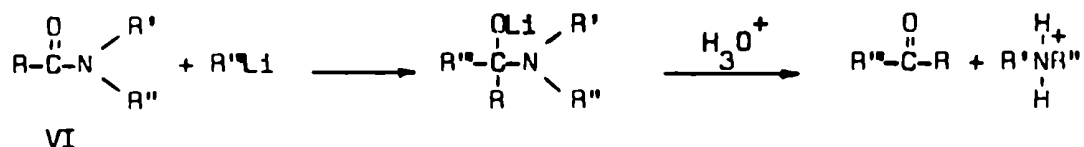
Cuando se mantienen las relaciones pero se invierte el orden de adición se obtiene 9% del mismo y 35% de la benzofenona-2-carboxílico. El rendimiento de esta última se incrementa al 55% usando exceso de anhídrido ftálico (2 equivalentes).

El 1-litio-1-trifenilsilil-2-feniletileno reacciona con anhídrido acético y con anhídrido benzoico para dar los correspondientes acilderivados con rendimientos que varían entre el 30 y el 80%⁹⁴.

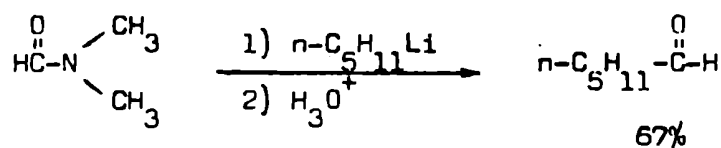


c) Amidas

Las amidas no sustituidas sobre el nitrógeno(VI; $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$), o monosustituidas(VI; $\text{R}' = -\text{H}$; $\text{R}'' = \text{alquilo}$), sufren metalación del grupo amido, α -metalación u O-metalación en el caso de benzamidas, antes de que se produzca la adición al grupo carbonilo. Cuando la reacción ocurre, el grupo saliente es tan pobre que la adición no continúa más allá de la primera etapa.

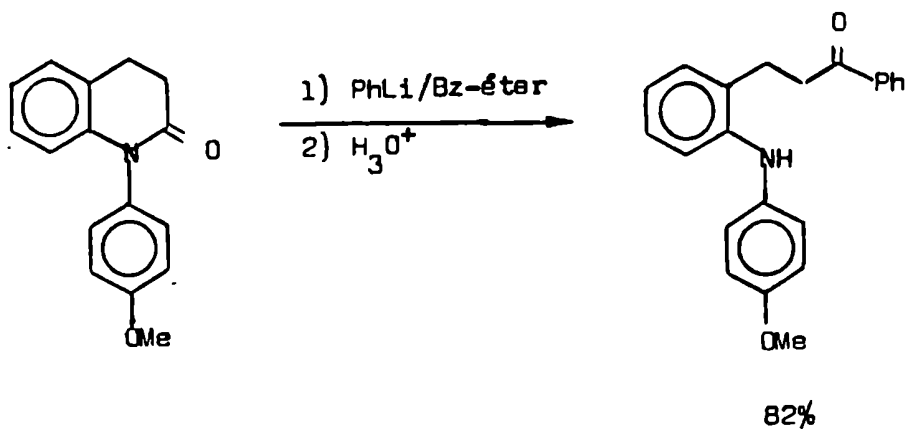


Las formamidas N,N-disustituídas (VI; R = H; R' = R'' = alquilo) dan excelentes rendimientos de aldehídos

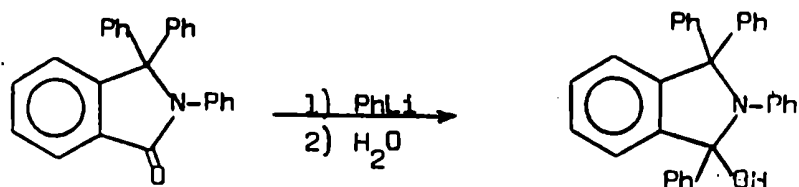


La reacción de otras amidas N,N-disustituídas (VI; R = R' = R'' = alquilo) conduce a cetonas. La reacción no ha sido ampliamente estudiada pero es aparentemente general con reactivos n-alquil⁹⁵ y aril-líticos.

En algunos casos se utilizaron lactamas como sustratos, para dar amino cetonas como producto final^{96,97}.

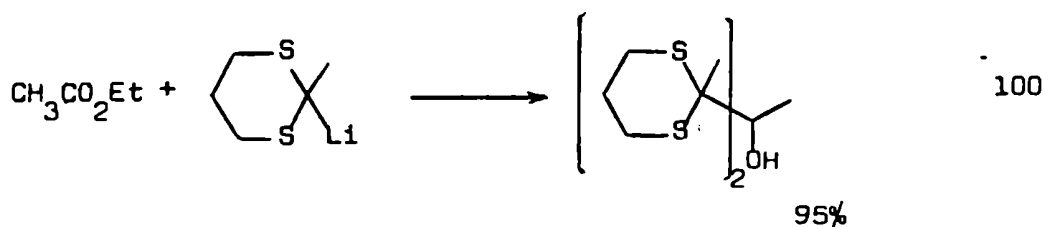
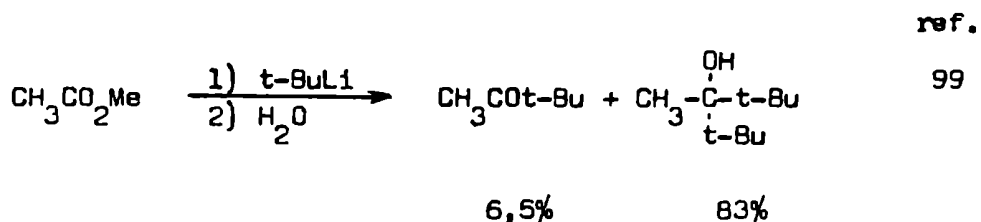


Aunque las carbinolaminas son frecuentemente inestables, en otra reacción que involucra una lactama, donde la eliminación de la amina es particularmente difícil, se obtiene la carbinolamina como producto final⁹⁸



d) Esteres

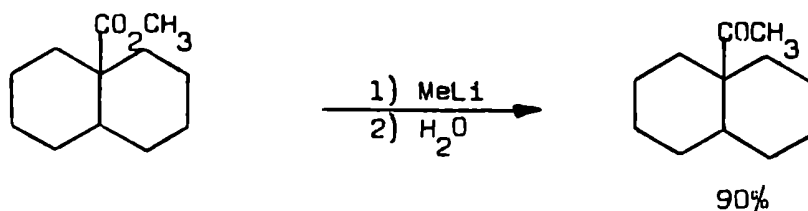
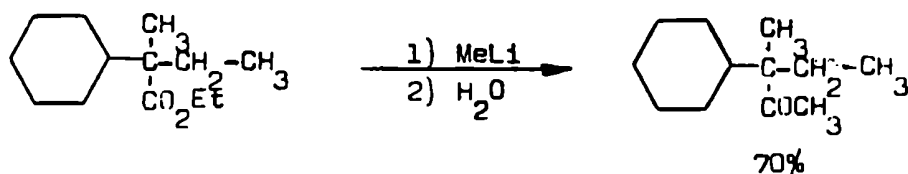
El producto normal de la reacción de un compuesto organolítico con un éster es el alcohol terciario, el cual se forma con muy buenos rendimientos



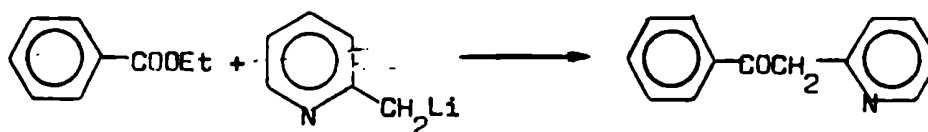
El grupo alcóxido es un grupo saliente más pobre que el haluro o el carboxilato, lo que permite que, en algunos casos, se puedan obtener cetonas. Es necesario evitar un exceso de reactivo organolítico y una cuidadosa aten-

ción de los detalles experimentales, excepto cuando los impedimentos estéricos hacen lenta la adición a la cetona.

Se obtienen buenos rendimientos de cetonas con ésteres derivados de ácidos t-alquil carboxílicos^{101,102}



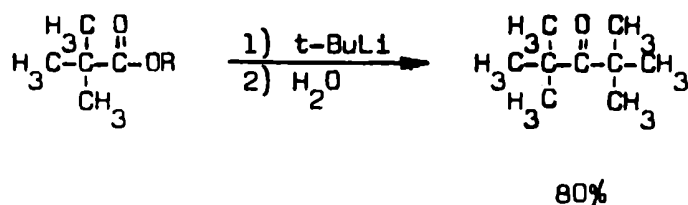
o en las reacciones con reactivos de litio heterocíclicos, p. ej. picolil-litio¹⁰³ que reacciona con benzoato de etilo, en relación 1:1, obteniéndose un rendimiento del 58% de producto cetónico. Cuando se utiliza una relación 2:1 (benzoato de etilo:RLi), el rendimiento es del 80%



También se obtienen buenos rendimientos de cetonas por reacción de 2-picolil-litio con ésteres aromáticos, isovalerato de metilo e isobutirato

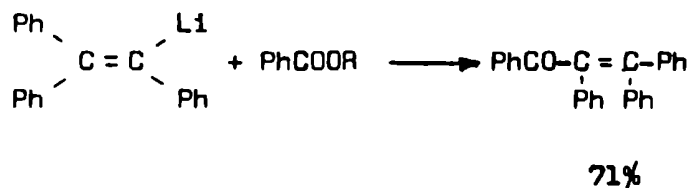
de etilo. Cuando se utilizan ésteres derivados de ácidos más pequeños, aumenta la formación del correspondiente alcohol. En cambio el 2-furil-litio al reaccionar con ésteres da únicamente alcoholes terciarios¹⁰⁴.

La reacción de t-butil-litio con ésteres impedidos, como los derivados del ácido pivalico, da diterbutilcetona en 80% de rendimiento¹⁰⁵.



A partir de ésteres menos impedidos, se forman alcoholes y cetonas.

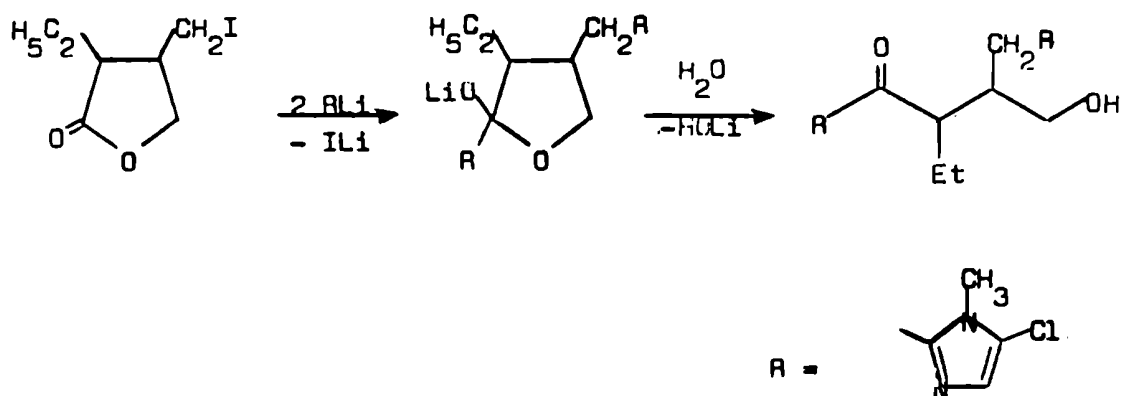
La reacción de reactivos organolíticos voluminosos con ésteres aromáticos produce cetonas en muy buenos rendimientos⁸⁸.



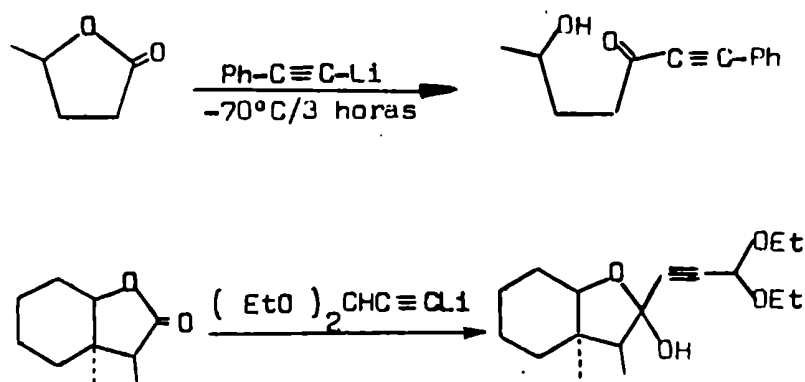
e) Lactonas

No se han descrito reacciones de lactonas saturadas con reactivos organolíticos simples, que conduzcan a productos cetónicos.

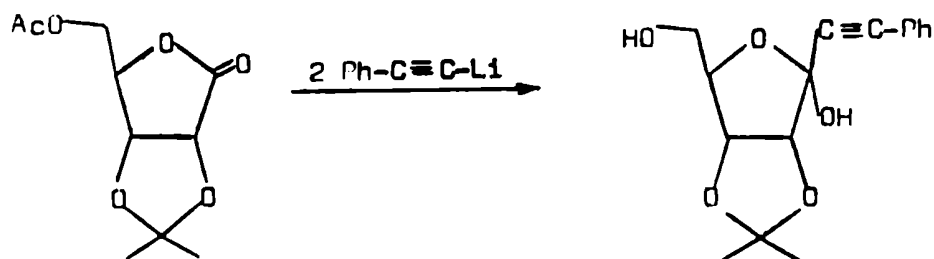
La reacción de una γ -lactona con 1-metil-5-cloro-imidazolil-2-litio produce una cetona pero no se ha descrito el rendimiento de la misma¹⁰⁶.



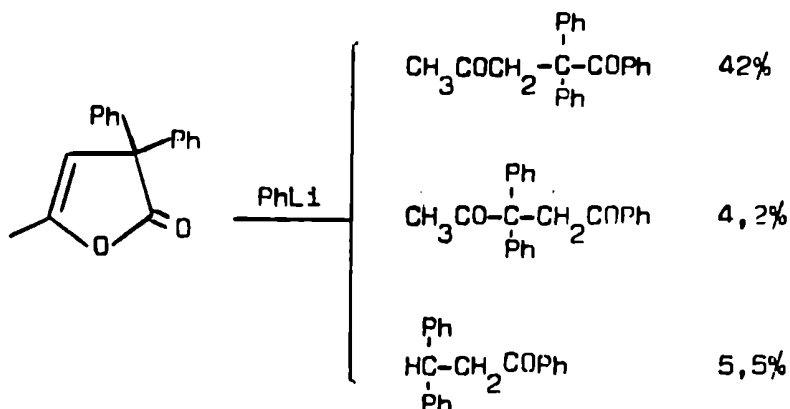
Las reacciones de lactonas saturadas con acetiluros de litio dan también productos cetónicos, de los cuales no se ha descrito el rendimiento^{107,108}



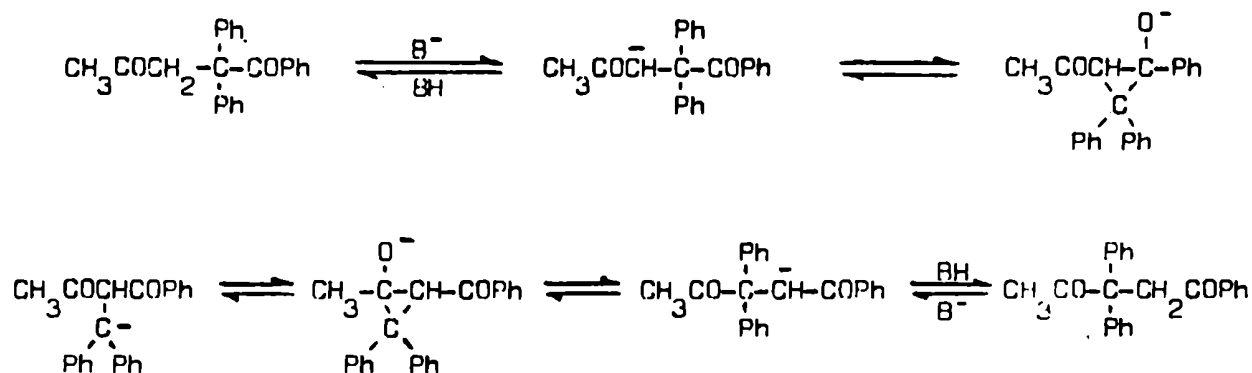
Esta reacción ha sido utilizada con éxito en el caso de lactonas de azúcares, para dar productos cetónicos con rendimientos que varían entre el 30 y el 50%^{107,109}; por ejemplo la 2,3-O-isopropiliden-5-O-acetil-O-ribonolactona reacciona con acetiluros de litio para dar 1-etinil-2,3-O-isopropiliden-O-ribofuranosa con un rendimiento del 30%



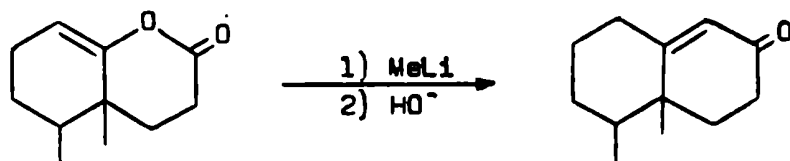
Se conocen ejemplos de reacciones de enol lactonas con reactivos organolíticos que conducen a productos cetónicos^{110,111}



Los productos formados sugieren que la reacción ocurre a través de un mecanismo que no es simple, habiéndose propuesto el siguiente:



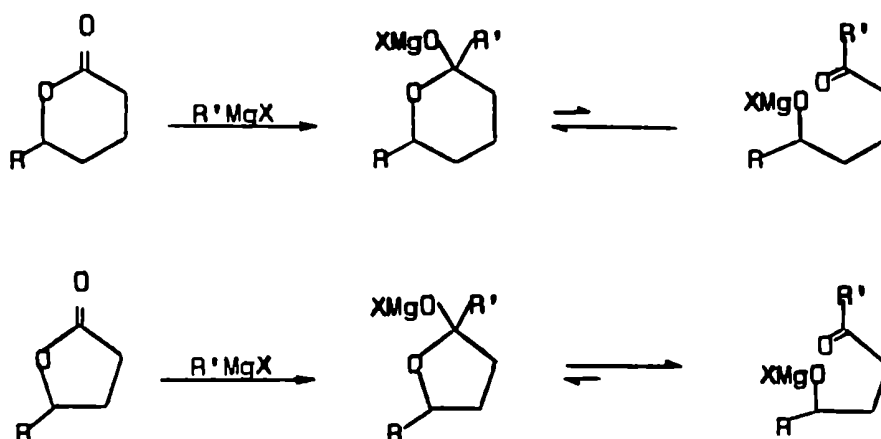
Piers y col. estudiaron la reacción de una enol lactona bicíclica con metil-litio¹¹².



La misma se realizó en éter etílico a -25°C durante 1,75 horas, seguida por una hidrólisis ácida y una ciclización en medio básico, para obtener un 70% de la cetona α,β -no saturada. Según los autores, el éxito de la reacción depende en gran medida de una correcta elección del tiempo y la temperatura de reacción. El uso de temperaturas mayores a -25°C o tiempos de reacción más largos da una cantidad apreciable de producto con función alcohólica, presumiblemente debido a la doble adición de metil-litio a la enol lactona. Por otra parte tiempos de reacción más cortos o temperaturas más bajas conducen a la recuperación de abundante material de partida. La reacción anterior forma parte de la síntesis de (+)-Fukinona¹¹³.

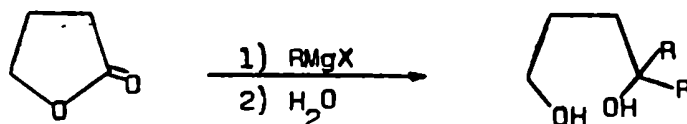
Debido a la similitud que existe entre las reacciones de los compuestos organolíticos y de los reactivos de Grignard con diferentes sustratos, también nos ocuparemos aquí de las reacciones de los reactivos de Grignard con lactonas saturadas y enol lactonas. Los estudios realizados para esta reacción con γ -lactonas parecen indicar que los productos normales de la misma son los 1,4-dioles. Controlando las condiciones experimentales es posible obtener productos cetónicos en el caso de δ -lactonas pero no en el caso de

γ -lactonas. Este diferente comportamiento puede deberse a diferencias de estabilidad del intermediario formado en ambas reacciones. Probablemente el producto de adición formado en el caso de δ -lactonas exista predominantemente en la forma cíclica, protegida de un ataque ulterior por el reactivo de Grignard, mientras que en el caso de las γ -lactonas existe predominantemente en la forma abierta¹¹⁴.

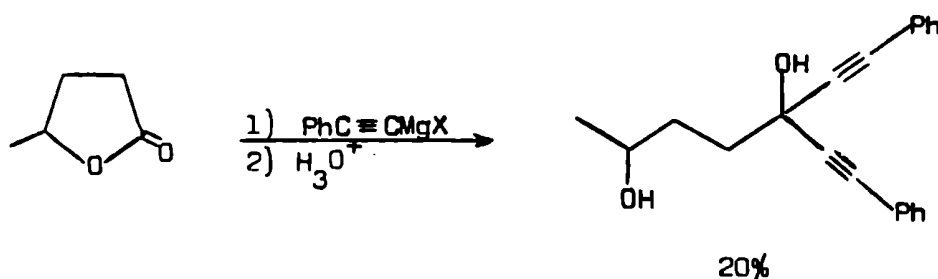


Las siguientes reacciones son ejemplos de lo expresado anteriormente.

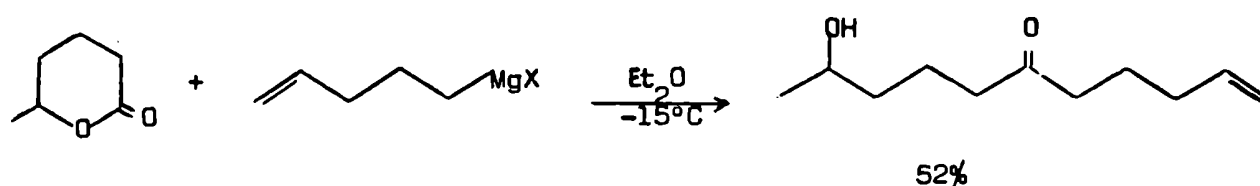
La γ -butirolactona reacciona con bromuro de metil magnesio^{115,116}, yoduro de metil magnesio^{117,118} y bromuro de fenil magnesio para dar los correspondientes 1,4-dioles:



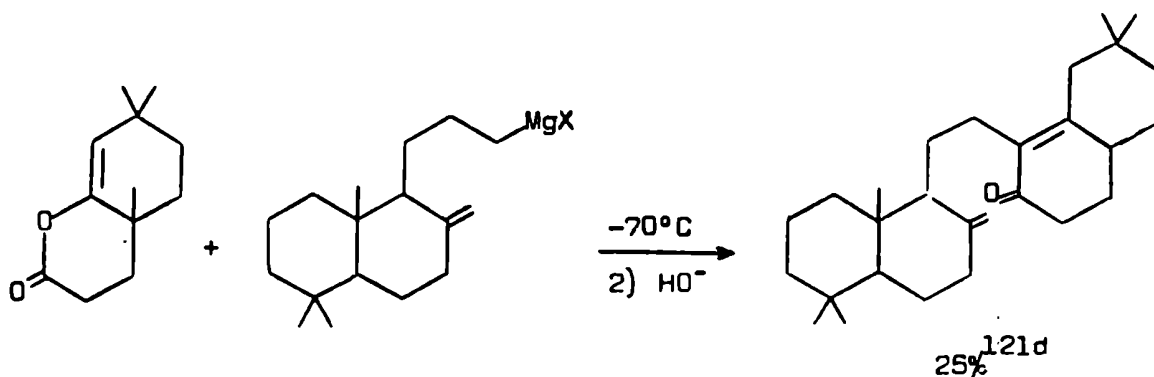
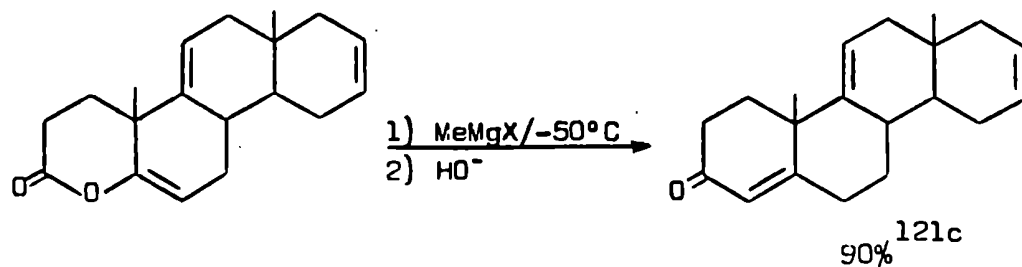
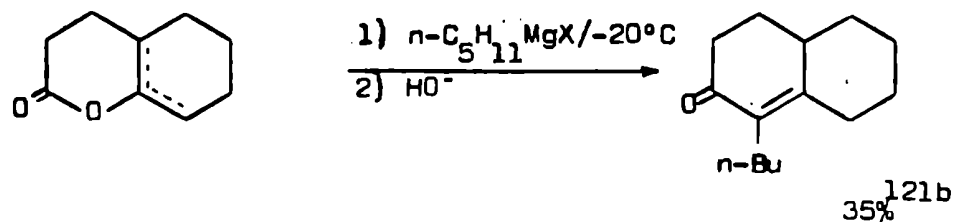
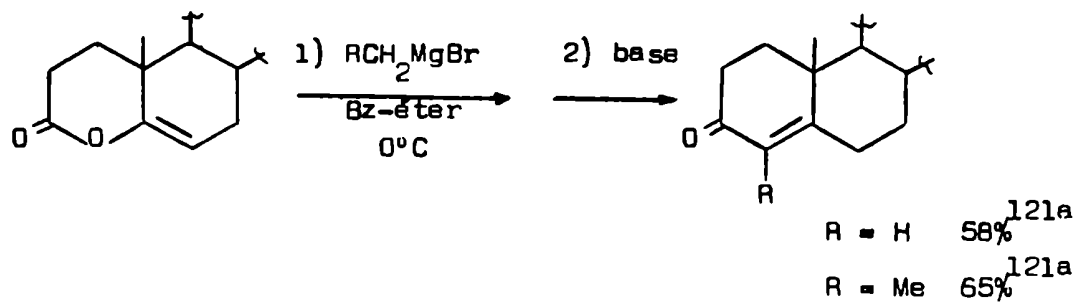
Se ha descrito que también reacciona con haluros de alquil magnesio a -70°C , dando principalmente los correspondientes 1,4-dioles¹¹⁹. Las γ -lactonas reaccionan con cloruro de vinil magnesio para dar muy bajos rendimientos de productos cetónicos¹¹⁴. La δ -valerolactona reacciona con el reactivo de Grignard derivado del fenil acetileno, para dar 3-butil-3,3'-dihidroxi-1,5-difenilpent-1,4-diino:



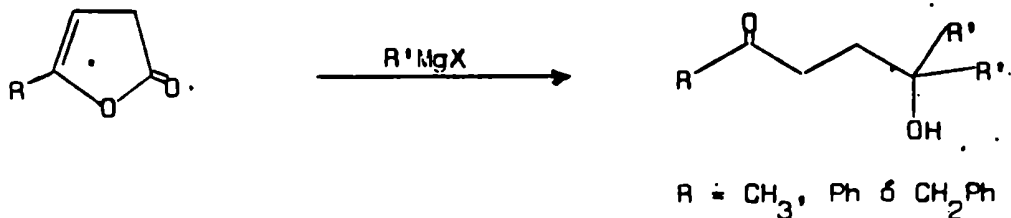
En cambio la lactona del ácido 5-hidroxihexanoico reacciona con el bromuro de 4-pentenil magnesio para dar la correspondiente hidroxicetona¹²⁰



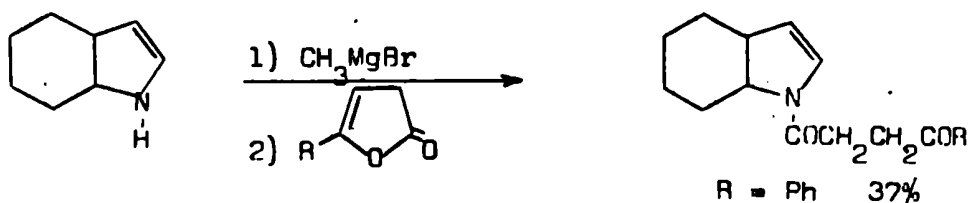
Existen en cambio muchos ejemplos de reacciones de enol lactonas con reactivos de Grignard, para dar las dicetonas, las que generalmente no son aisladas sino que se ciclan en medio básico para dar las cetonas cíclicas α,β -no saturadas¹²¹. Esta reacción ha sido muy usada en síntesis de esteroides. A continuación se dan algunos ejemplos de la misma:



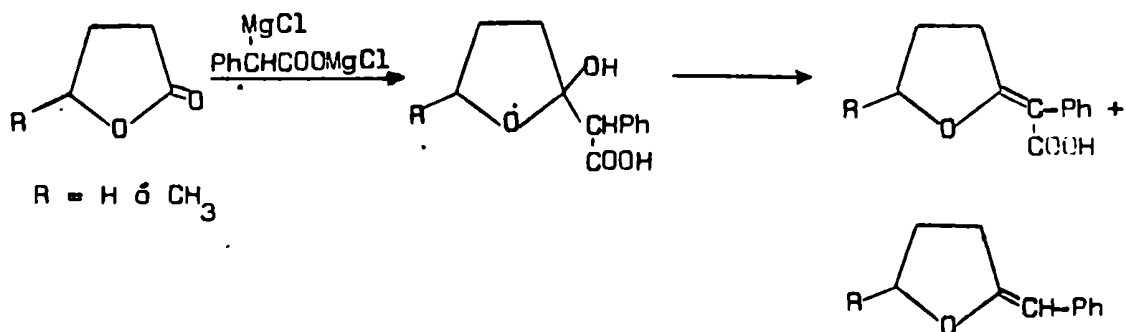
Las enol lactonas derivadas de γ -cetocácidos reaccionan con reactivos de Grignard, dando en algunos casos las γ -hidroxicetonas¹²²



y en otros, la dicetona¹²².



Existe en la literatura un ejemplo particular de la reacción de lactonas saturadas con un enolato de magnesio. Según se describe en la ecuación siguiente, la γ -butirolactona y la γ -valerolactona reaccionan con el reactivo de Ivanov para dar los productos siguientes:



La reacción se realiza agregando la lactona al reactivo de Grignard y agitando 12-24 horas¹²³

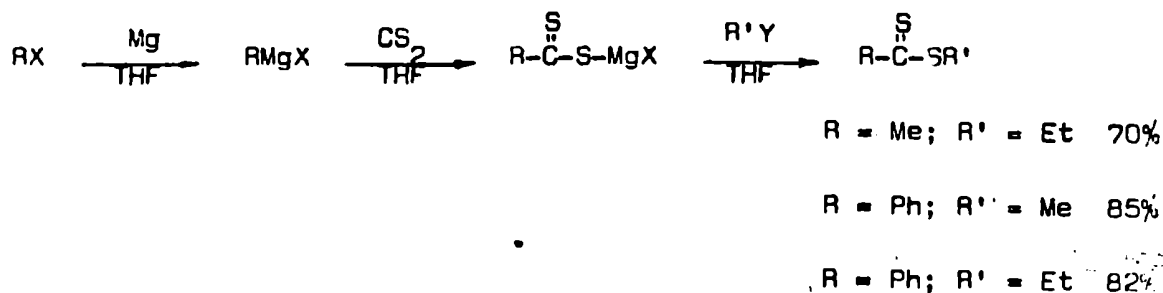
5) Reacciones con disulfuro de carbono

La reacción de reactivos organolíticos con disulfuro de carbono ha sido utilizada en la síntesis de ditioácidos¹²⁴



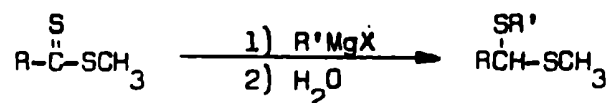
Los ditioácidos pueden también ser preparados utilizando reactivos de Grignard¹²⁵⁻¹²⁸ u otros reactivos organometálicos¹²⁹. Los ditioésteres pueden obtenerse a partir de la sal del ditioácido, por reacción con un halogenuro de alquilo^{127,130}.

Los mejores rendimientos de ditioésteres se obtienen usando el reactivo de Grignard, disulfuro de carbono y un agente alquilante, en tetrahidrofurano como solvente¹³¹. Los rendimientos son mucho menores en éter etílico.

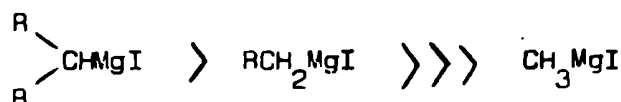


Paquer¹³² ha realizado una recopilación de la acción de los compuestos organomagnesianos sobre los compuestos tiocarbonílicos, sulfuro de carbono,

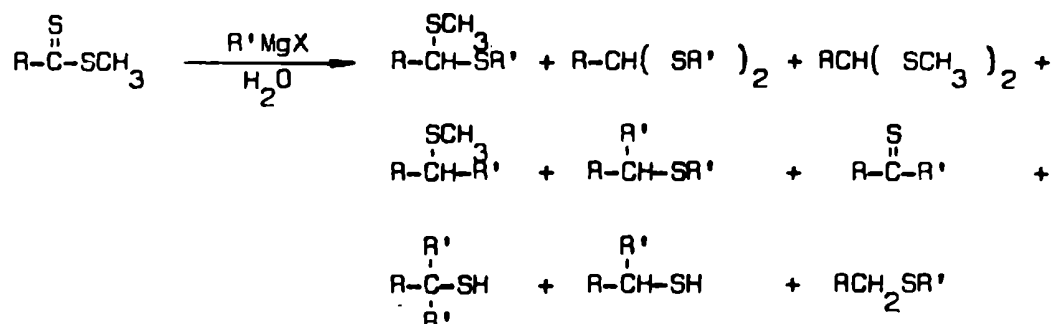
cientemente¹³⁴ y los incluiremos en esta sección por los motivos ya señalados. Por la acción de diversos organomagnesianos sobre diferentes ditioésteres, a -17°C y en tetrahidrofurano como solvente, ocurre una reacción de S-adición, a consecuencia de la cual se aislan compuestos del siguiente tipo



El rendimiento es mayor cuando $\text{R}' = \text{isopropilo}$ que cuando $\text{R}' = \text{etilo}$, lo cual se puede justificar, según los autores, por la diferente reactividad de los organomagnesianos, la cual es:

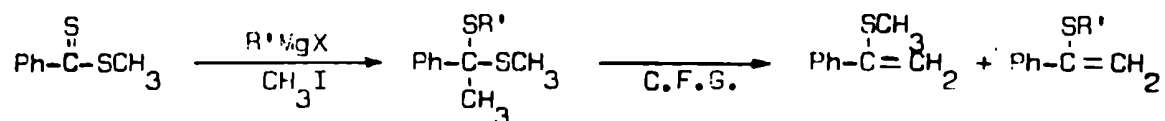


A temperaturas superiores a -10°C se obtiene muy poco producto de adición tiofílica y se aislan numerosos compuestos:

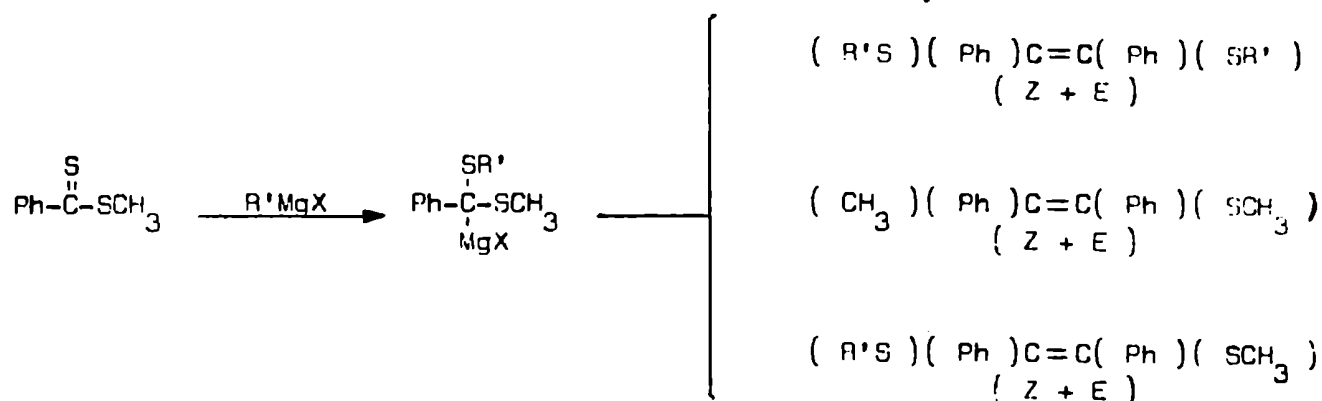


Los productos de reacción de ditioésteres del ácido benzoico con reactivos organomagnesianos son muy inestables. Para poder obtener el producto de adición tiofílica, se alquila el producto inmediatamente después de su forma-

ción. Para ello, se adicionan simultáneamente el ditionioéster y un exceso de yoduro de metilo a la solución magnesiana preparada en tetrahydrofurano, enfriada a -17°C . De esta forma se aísla el producto de adición tiofílica que se descompone fácilmente por cromatografía en fase gaseosa



Si la metilación se efectúa 45 minutos después de la adición del ditionioéster al organomagnesiano se obtienen los productos indicados en el siguiente esquema



Para explicar la formación de estos productos, se ha propuesto un mecanismo a través de la formación de carbenos, aunque las pruebas experimentales del mismo son muy pocas

Evidentemente el mecanismo de la reacción no está totalmente aclarado. En el caso de tiocetonas se ha propuesto también un mecanismo por radicales libres¹³⁵.

SÍNTESIS DE DICETONAS

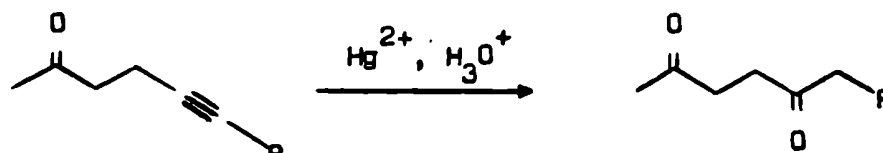
Síntesis de 1,4-dicetonas

Las 1,4-dicetonas han sido sustancias de interés sintético, como precursores de furanos¹³⁶, de pirroles¹³⁷ y de tiofenos^{138,139}. En los últimos años se ha revitalizado el interés por las mismas, como consecuencia de su uso como intermediarios en la síntesis de ciclopentenonas naturales, tales como jasmonas, retrolonas, prostaglandinas, etc.

Los métodos de síntesis se encuentran recopilados en dos resúmenes que cubren la literatura hasta principios de 1976^{140,141}. Debido a los numerosos métodos desarrollados hasta el presente, mencionaremos solamente aquellos que resultan más interesantes, divididos en los que no modifican el esqueleto carbonado, los que parten de compuestos 1,4-difuncionalizados, los que forman la unión 1,2 y los que forman la unión 2,3.

1.- Síntesis que no modifican el esqueleto carbonado.

a) Hidratación de in-4-onas¹⁴²

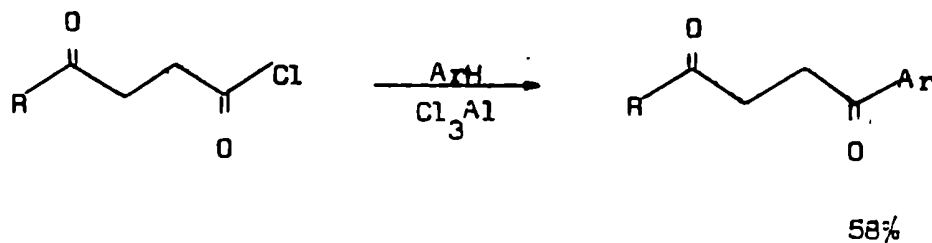


R = n-Pr 85%

R = n-Bu 82%

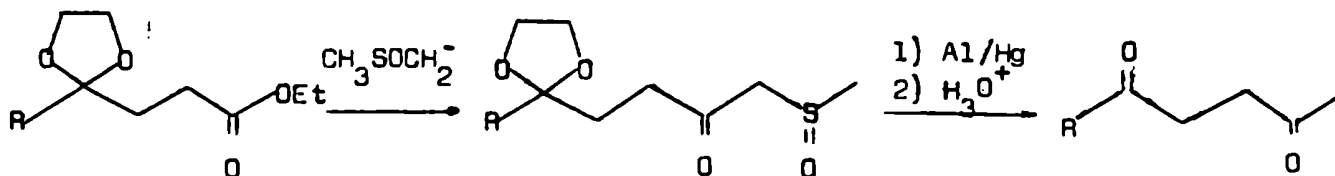
2.- Síntesis que modifican el esqueleto carbonado de compuestos 1,4-difuncionalizados.

a) Reacción de Friedel y Crafts sobre los cloruros de 4-cetoácidos¹⁴³



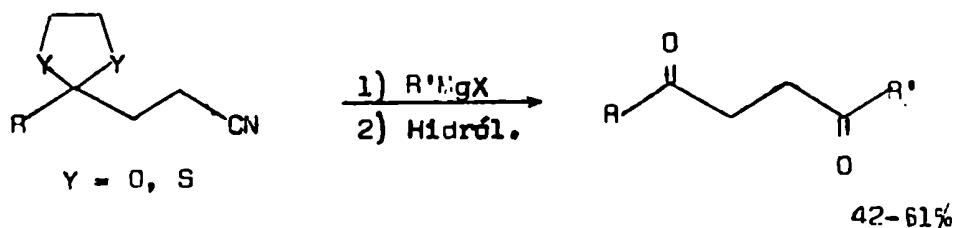
Esta reacción sólo permite la síntesis de dicetonas con un resto aromático.

b) Acción del anión del dimetilsulfóxido sobre los acetales de 4-cetoésteres, seguido por reducción desulfurante¹⁴⁴.

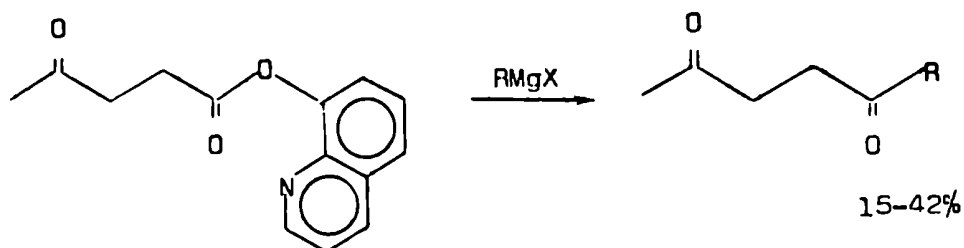


Esta reacción sólo permite sintetizar metilcetonas.

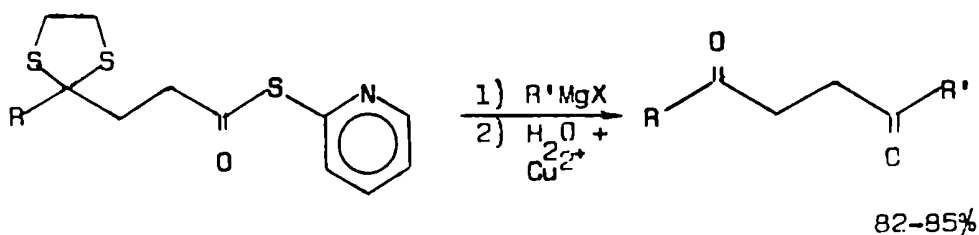
c) Reacción de reactivos de Grignard con acetales o tioacetales de 4-cetonitrilos^{145,146}.



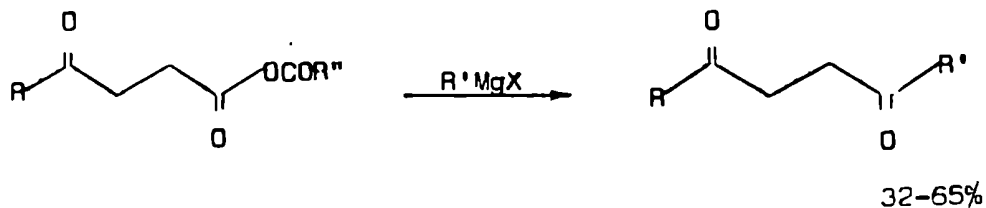
d) Reacción de organomagnesianos con 4-cetoésteres del 8-quinoleinol¹⁴⁷



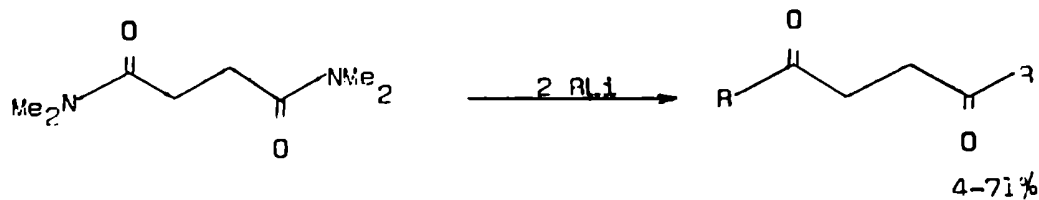
e) Reacción de organomagnesianos con los ditioacetales de 4-ceto tioésteres de α -piridilo¹⁴⁸



f) Reacción de organomagnesianos con anhídridos mixtos de 4-cetoácidos¹⁴⁹

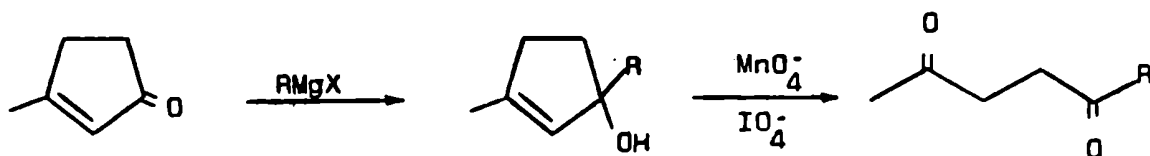


g) Reacción de reactivos organolíticos con la N,N,N',N'-tetrametil-succinamida¹⁵⁰



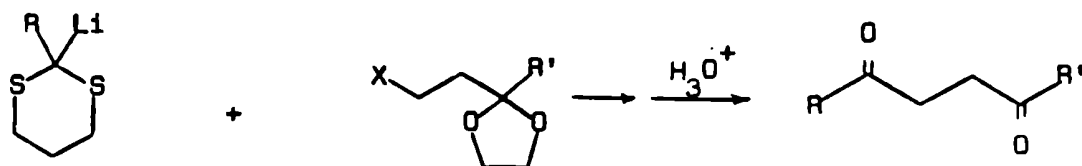
Esta reacción sólo permite la síntesis de dicetonas simétricas.

h) Reacción de reactivos organomagnesianos con ciclopentenonas seguida de oxidación¹⁵¹.

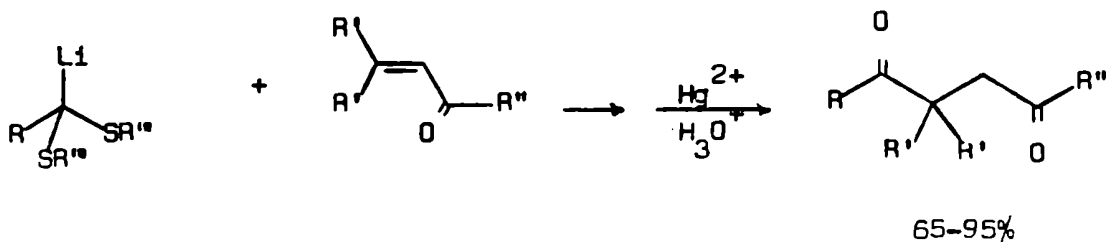


3.- Formación de la unión 1,2.

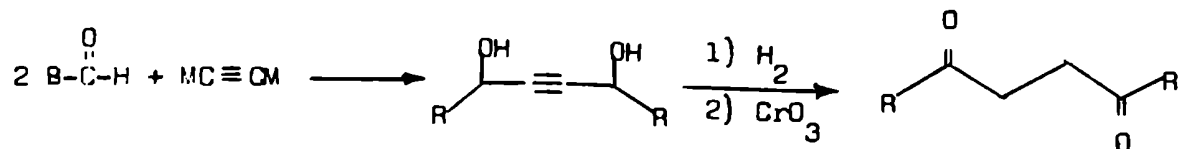
a) Reacción entre derivados litiados de ditanos y acetales de 1-halo-3-onas¹⁰⁰.



b) Adición de derivados litiados de ditionoacetals a enonas 1,2^{100,152}



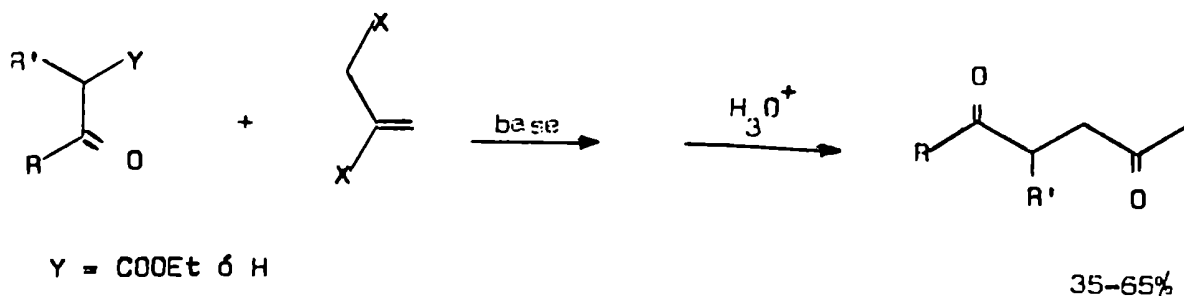
c) Adición de derivados organometálicos del acetileno a aldehídos, seguida por reducción a los 1,4-dioles saturados y posterior oxidación¹⁵³



Sólo permite la síntesis de dicetonas simétricas.

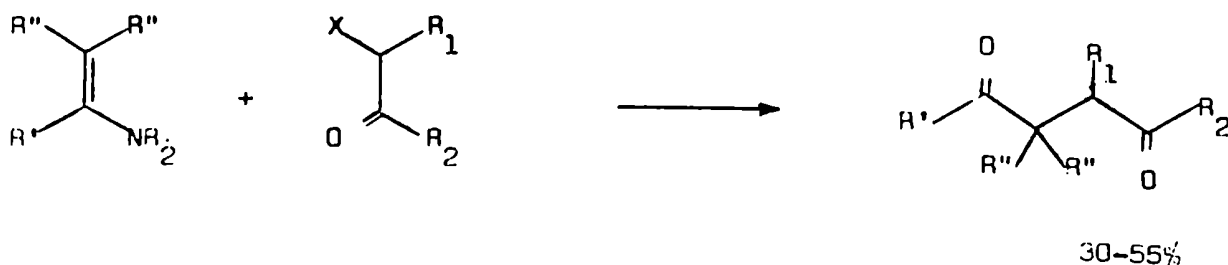
4.- Formación de la unión 2,3

a) Reacción de cetonas con 2,3-dihalo-propenos, seguida de hidrólisis¹⁵⁴

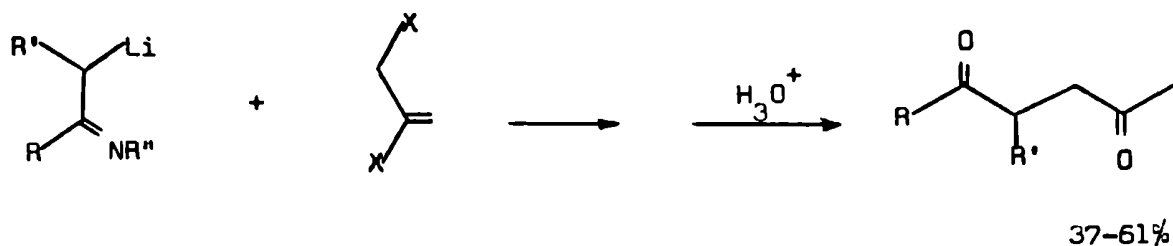


Sólo permite la síntesis de metil cetonas

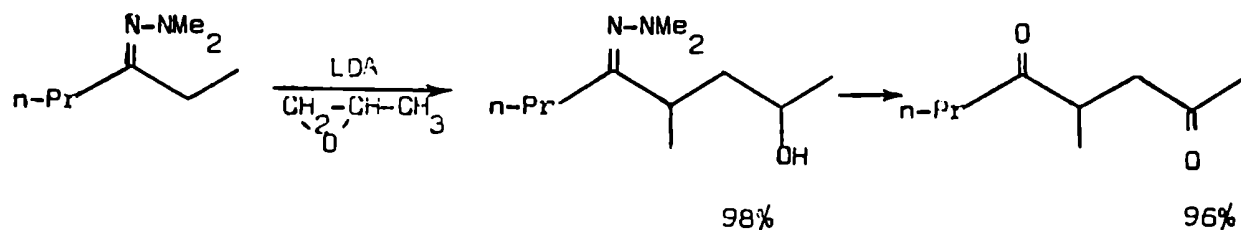
b) Reacción de enaminas con 2-halógeno-cetonas¹⁵⁵



c) Reacción de derivados litiados de bases de Schiff con 2,3-dihalógeno-propenos y posterior hidrólisis¹⁵⁶

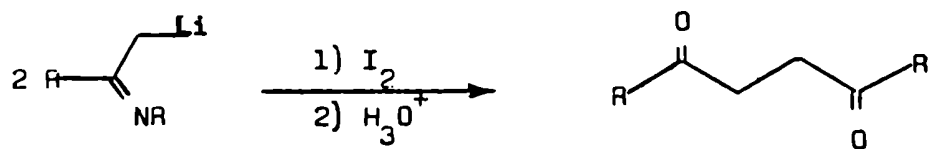


d) Reacción de α -litioderivados de la N,N-dimetilhidrazona de cetonas con epóxidos y posterior hidrólisis y oxidación¹⁵⁷



Una síntesis análoga utiliza iminas en reemplazo de la N,N-dimetilhidrazona.

e) Duplicación oxidativa de derivados litiados de bases de Schiff¹⁵⁸



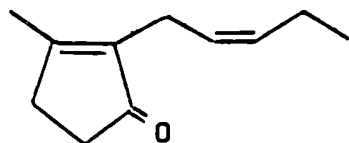
80-91%

Sólo permite la síntesis de dicetonas simétricas.

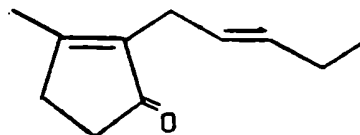
Otros métodos de síntesis de 1,4-dicetonas se verán en su aplicación a la síntesis de cis-jasmona (VII).

cis-Jasmona

El aceite de las flores de ciertas variedades de Jasminum contiene la cetona natural cis-jasmona(VII)



VII

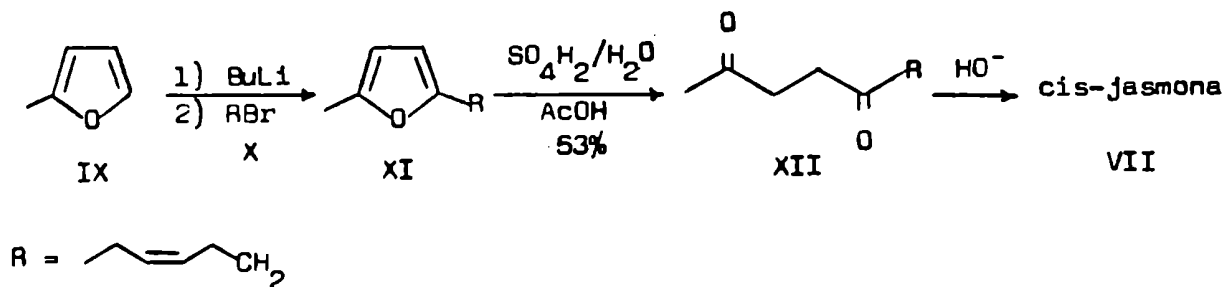


VIII

Aunque esta constituye menos del 5% de la fracción de los aceites esenciales, su presencia es indispensable en la reproducción de la fragancia del jasmín en productos de origen sintético.

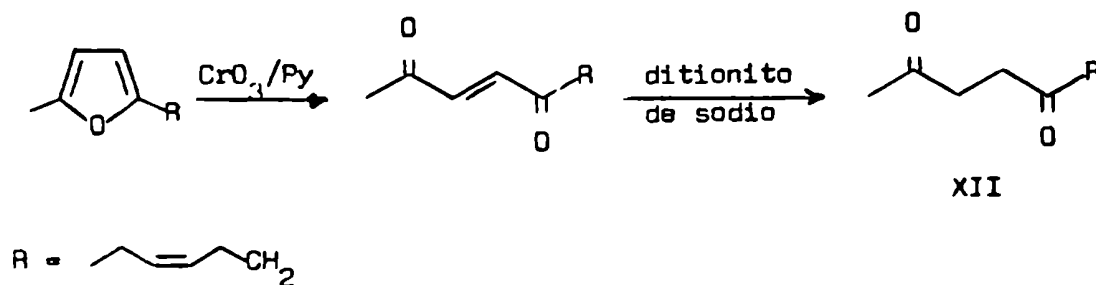
Debido a su importancia comercial, se han desarrollado muchas síntesis de cis-jasmona(VII), siendo una de las primeras la realizada por Treff y Werner¹⁵⁹ en la que se obtiene principalmente la trans-jasmona(VIII), con propiedades olfatorias menos agradables. Muchas de las síntesis desarrolladas son, largas y con bajos rendimientos¹⁴⁰, por lo que sólo se mencionan aquellas que se realizan en pocos pasos y que permiten obtener la cis-jasmona(VII) con buen rendimiento. Por hidrólisis ácida, los furanos dan 1,4-dionas con rendimientos razonables. Además, son metalados fácilmente en las posiciones 2 y 5, por lo cual han sido utilizados frecuentemente como intermediarios en la síntesis de ciclopentenonas. Büchi y Wüest¹⁶⁰ describen la metalación del 2-metilfurano (IX) con n-butil-litio y la condensación del anión resultante con cis-1-bromo-3-hexeno(X), para dar el furano disustituido XI con 45% de rendimiento. La hidrólisis a la diona XII se efectúa con ácido sulfúrico 1,5% en ácido acé-

tico glacial, obteniéndose la dicetona XII con un rendimiento de 53%. Por ciclación de ésta en medio básico se obtiene la cis-jasmona(VII), con un rendimiento total del 20%.



Otras síntesis de cis-jasmona(VII), que utilizan esencialmente el mismo procedimiento pero varían la forma de insertar la cadena lateral, han sido descritas por Sisido¹⁶¹, Crombie¹⁶² y Fetizon¹⁶³.

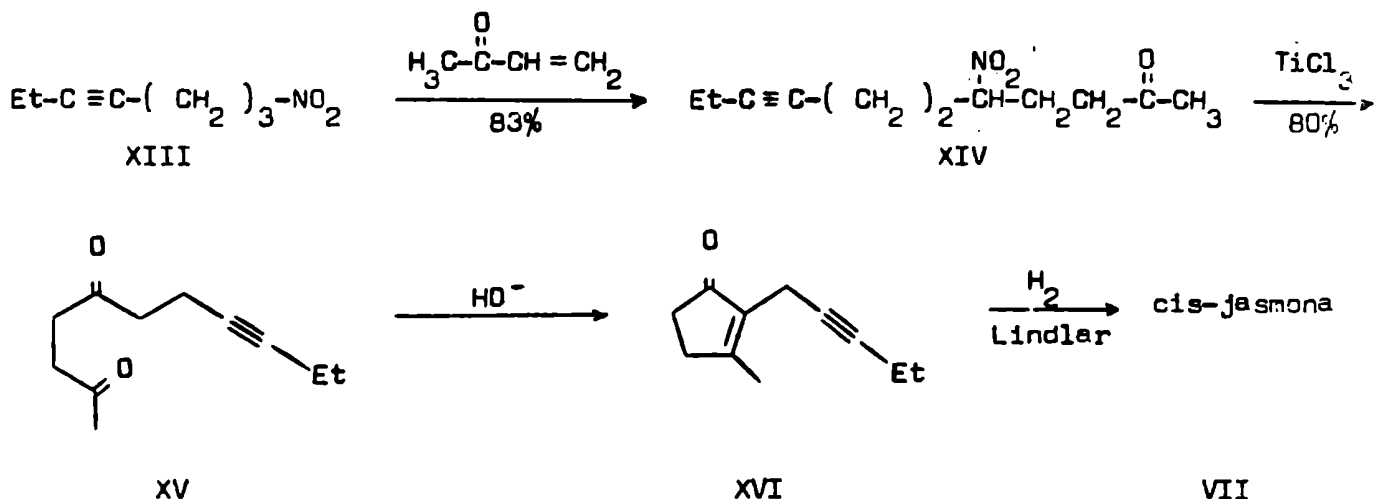
A.J. Birch¹⁶⁴ modifica la hidrólisis del furano, obteniendo mejores rendimientos(33% a partir de metil furano(IX)).



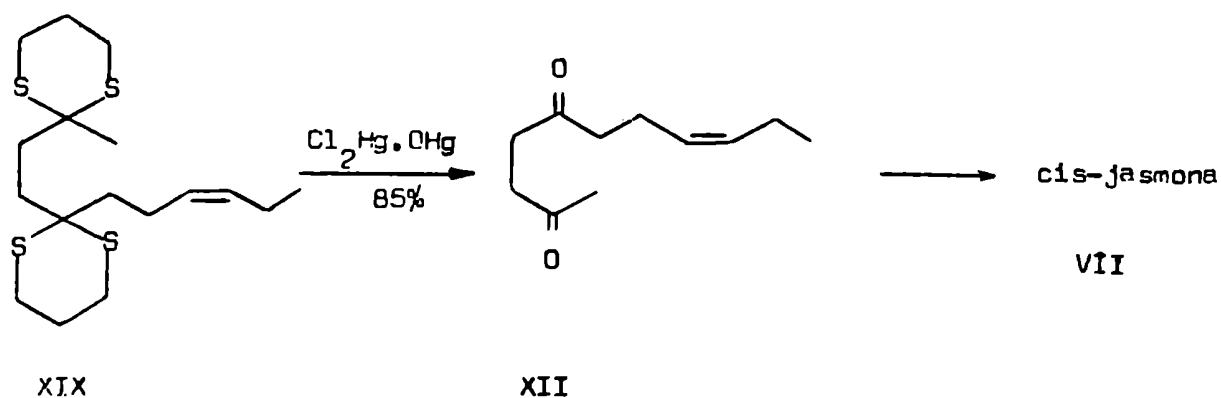
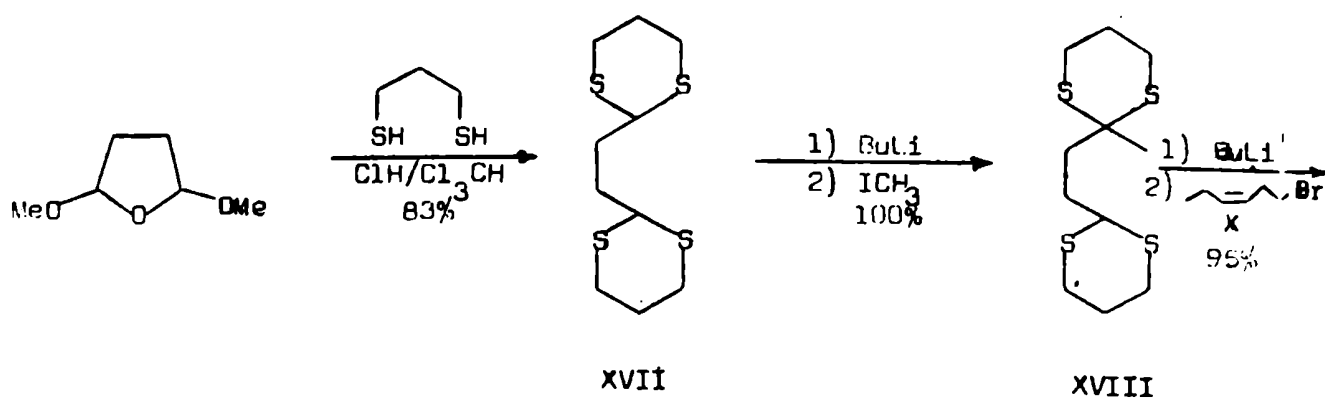
Dado que en la obtención de cis-jasmona(VII) el último paso consiste en la ciclación de(Z)-8-undecen-2,5-diona(XII), muchos de los métodos de síntesis de 1,4-dicetonas se han empleado en la síntesis de la misma.

Mc Murray y Melton¹⁶⁵ desarrollaron una eficiente conversión de grupos nitro a cetonas y usaron ésta reacción en la siguiente secuencia. La condensa-

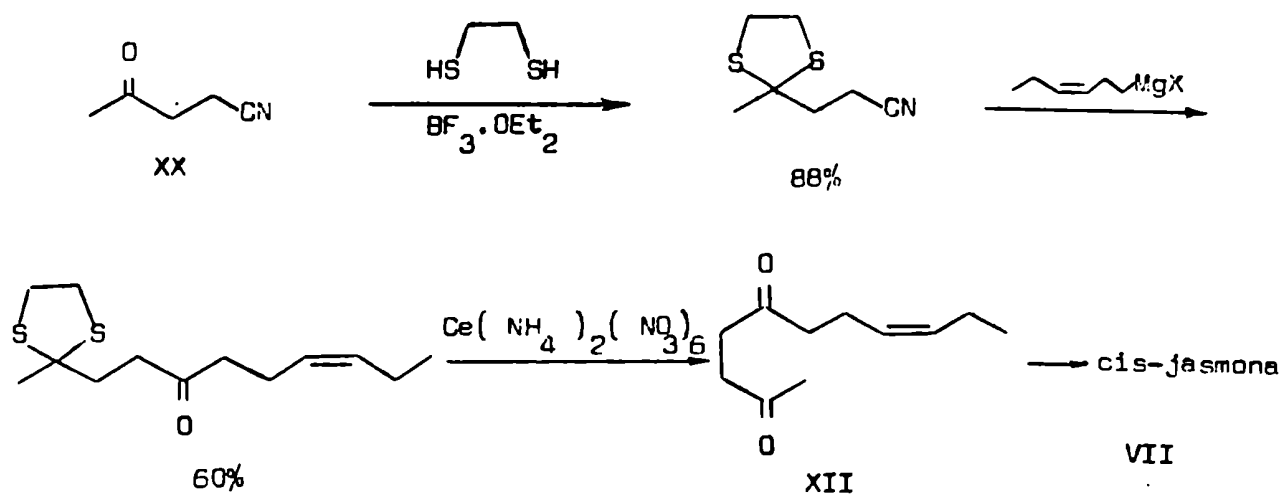
ción de 1-nitro-4-heptino(XIII) con metil vinil cetona da la nitro cetona XIV con 83% de rendimiento. Tratando la misma con tricloruro de titanio en dimetoxietano, se obtiene la diona XV con 80% de rendimiento, la cual fue ciclada en medio básico a la ciclopentenona XVI. Por posterior reducción se obtiene la cis-jasmona(VII).



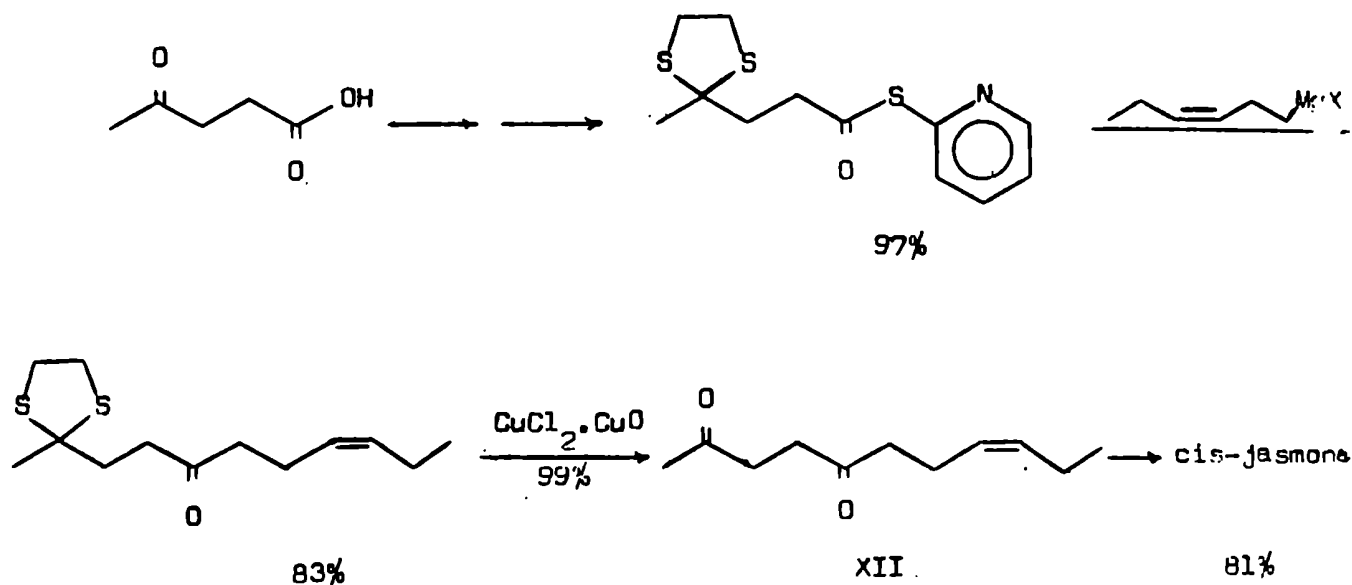
La utilidad de los ditianos como equivalentes a grupos carbonilo con reactividad invertida, ha sido utilizada por Ellison y Woessner¹⁶⁶ para preparar cis-jasmona(VII). La metalación del bisditiano derivado de 1,4-butanodial (XVII) con n-butil-litio, seguida por reacción con yoduro de metilo a -20°C da, con rendimiento cuantitativo, el derivado metilado XVIII. Este es metalado nuevamente y alquilado con cis-1-bromo-3-hexeno(X), para dar el producto dialquilado XIX con 95% de rendimiento. La hidrólisis del mismo(XIX), se realiza en metanol acuoso en presencia de cloruro mercúrico y óxido mercúrico, con 85% de rendimiento. La cis-jasmona(VII) y una pequeña cantidad de una impureza se obtienen por ciclación de la diona XII.



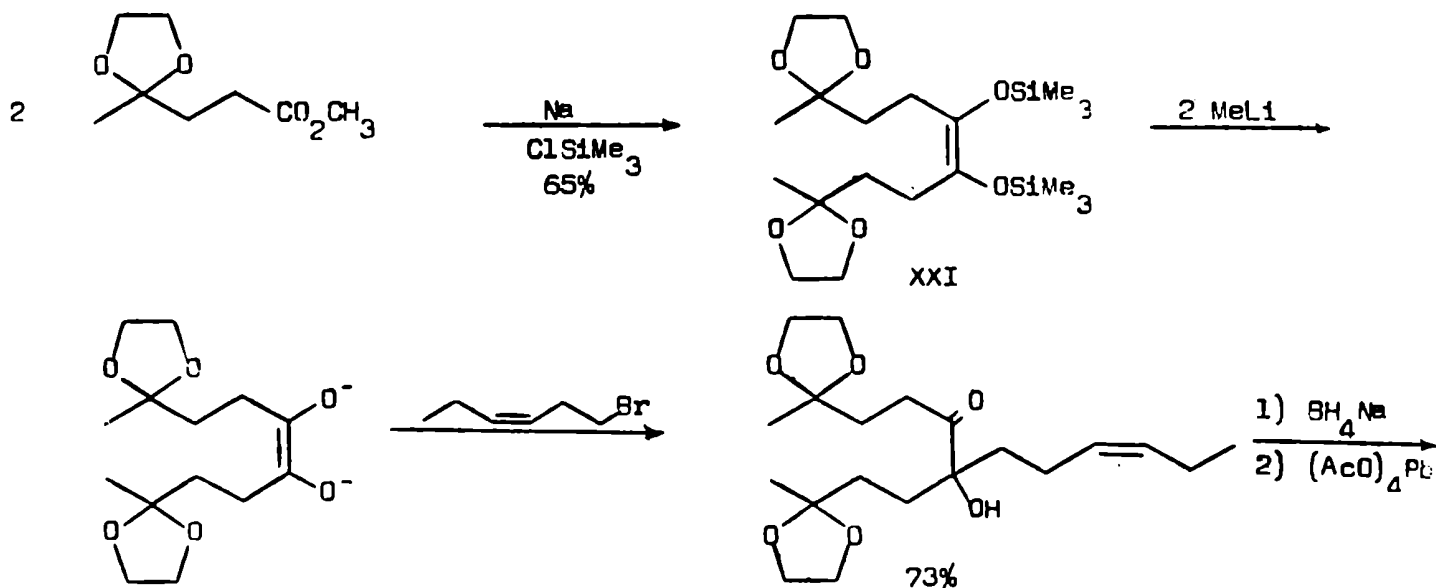
También puede obtenerse a partir de levulonitrilo (XX), utilizando una reacción de síntesis de 1,4-dicetonas ya vista (2.- c) ¹⁴⁶

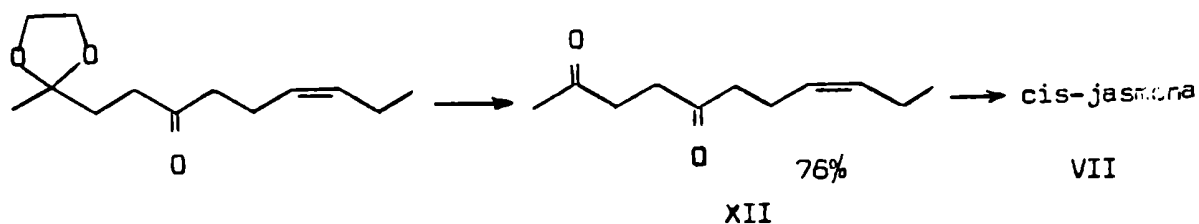


Los S-(2-piridil) tioatos reaccionan rápidamente con los reactivos de Grignard para dar dicetonas con rendimientos excelentes¹⁴⁸ (2.- e). Este método también fue empleado en la síntesis de cis-jasmona(VII):

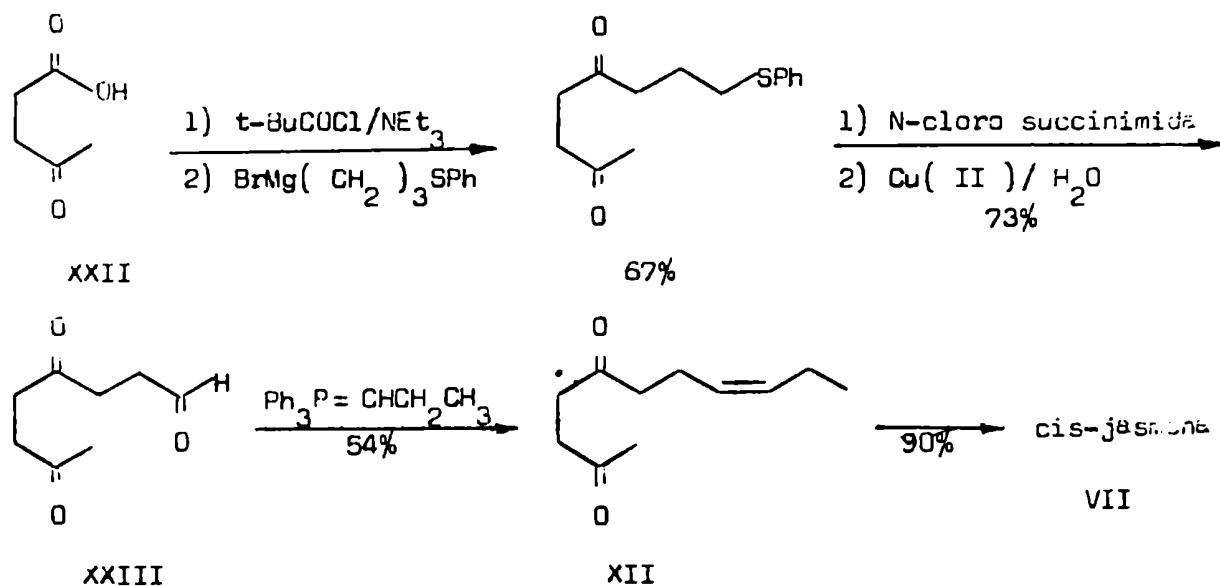


Utilizando el método de conversión de ésteres alifáticos en acilofinas, con sodio en un solvente aprótico, se preparó el enediol XXI, para su posterior conversión en cis-jasmona(VII)¹⁶⁷, como se muestra en el siguiente esquema:



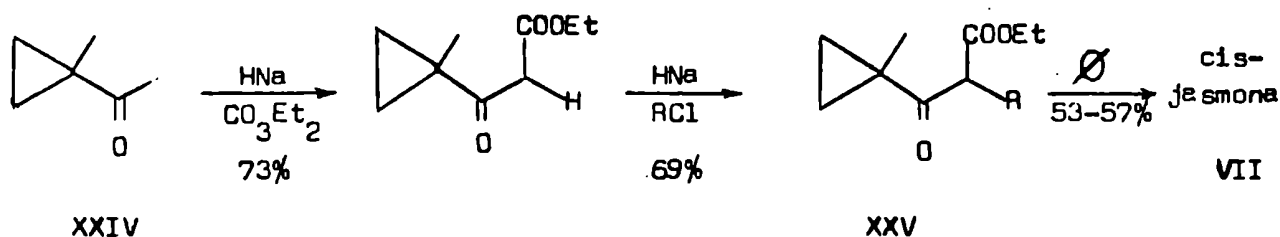


Una de las últimas síntesis publicadas, obtiene la cis-jasmone (VII) de acuerdo al siguiente esquema. El ácido levulínico(XXII) se transforma en el dicetoaldehído XXIII, una reacción de Wittig selectiva sobre este último (XXIII), permite la transformación del mismo en la diona XII con 54% de rendimiento, sin que se requiera la protección de los dos grupos cetónicos¹⁶⁸

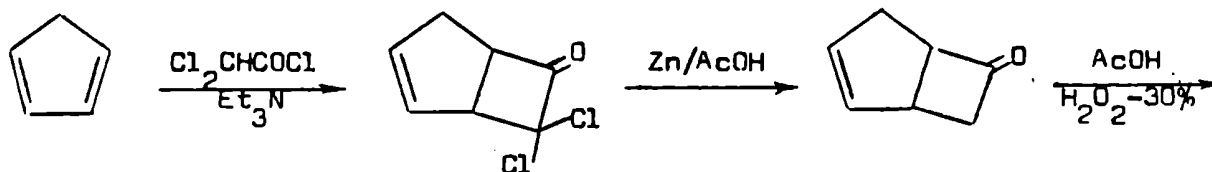


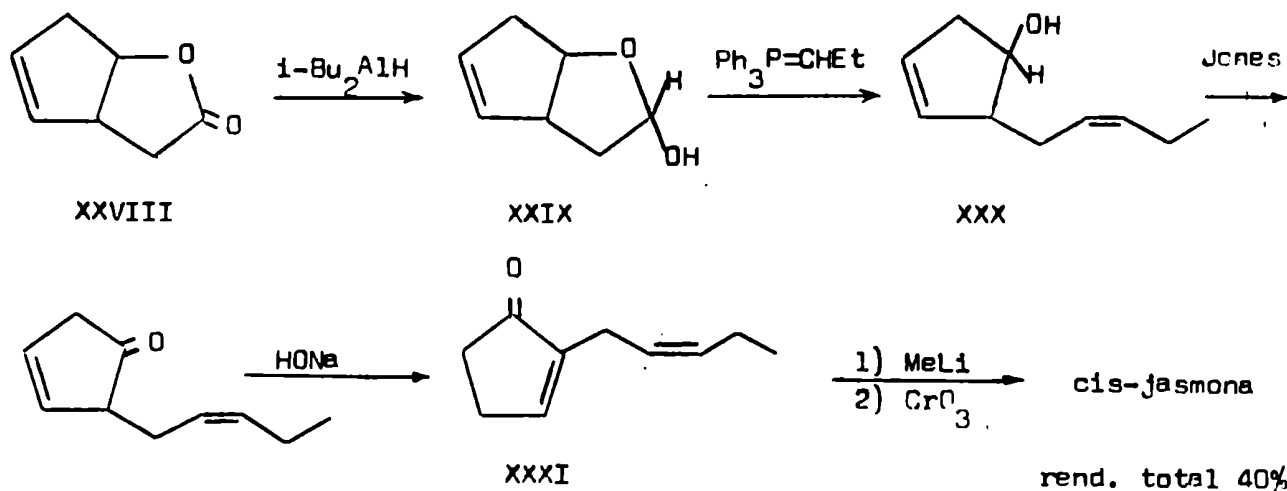
Aparte de los métodos descriptos, que utilizan como precursor una 1,4-dicetona, fueron desarrollados otros de base química diferente. Uno de ellos, se basa en el reordenamiento pirolítico de los ciclopropil cetoésteres. La ciclopropil metil cetona XXIV es etoxycarbonilada con hidruro de sodio y carbonato de dietilo. Repitiendo una secuencia de alquilación similar se obtiene

el cetoéster XXV, el cual por pirólisis a 540°C, produce la cis-jasmona(VII)¹⁶⁹



Grieco ha descrito una síntesis de cis-jasmona a partir de ciclopentadieno(XXVI)¹⁷⁰. Por reacción de este(XXVI) con cloruro de dicloroacetilo, seguida por una eliminación reductiva de los átomos de cloro, se obtiene la clobutanona XXVII, la cual se oxida a la lactona XXVIII. Por reducción de esta con hidruro de diisobutilaluminio, se obtiene el hidroxialdehído XXIX, el cual reacciona con el reactivo de Wittig indicado, para dar el alcohol XXX. Por oxidación con el reactivo de Jones e isomerización del producto en medio básico, se obtiene la ciclopentenona XXXI. La cis-jasmona(VII) se obtiene tratando el producto así obtenido(XXXI) con metil-litio y posterior oxidación con trióxido de cromo.



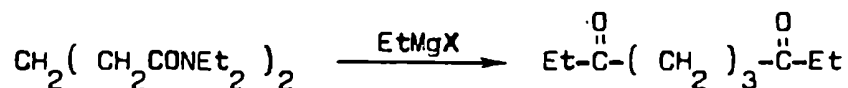


Síntesis de 1,5-dicetonas

No existen en la literatura, muchos métodos específicos de síntesis de 1,5-dicetonas, ya que la mayoría de ellos son extensiones de los métodos generales de síntesis de dicetonas.

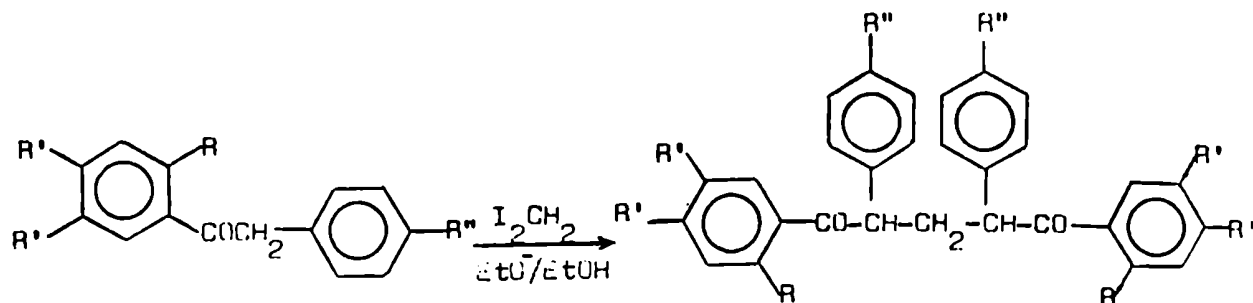
Algunos métodos desarrollados específicamente para la síntesis de 1,5-dicetonas son:

a) La reacción de la N,N-dietilamida del ácido glutárico con reactivos de Grignard¹⁷¹.



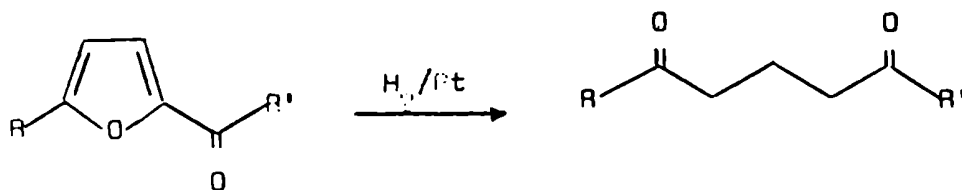
Este método sólo permite la síntesis de 1,5-dicetonas simétricas.

b) La condensación de fenilbencilcetonas con yoduro de metileno en presencia de etóxido de sodio en etanol¹⁷².

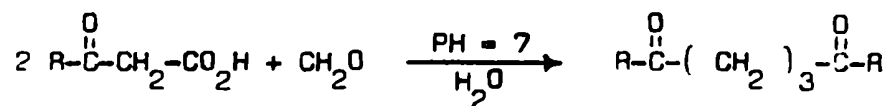


Este método sólo permite la síntesis de 1,5-dicetonas de estructuras muy particulares.

c) Hidrogenación de 2-alkil-5-acilfuranos, utilizando platino 10% sobre asbestos como catalizador¹⁷³.

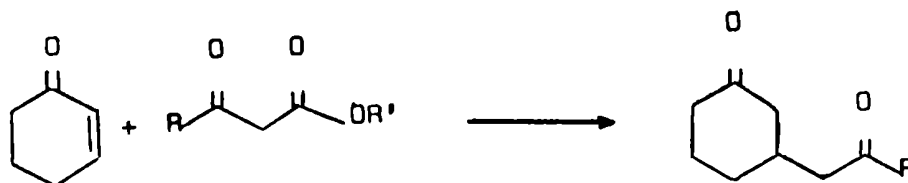


d) A partir de ácidos β -oxocarboxílicos, por reacción con formaldehído¹⁷⁴.

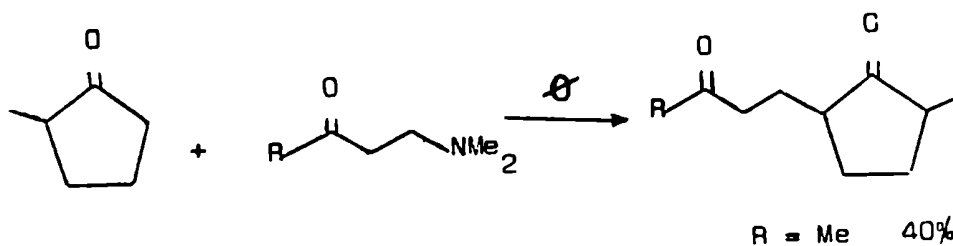


A semejanza del caso a), sólo permite la síntesis de 1,5-dicetonas simétricas.

e) Por condensación de β -cetoésteres y 2-ciclohexen-1-ona, utilizando anilina como catalizador, seguido de descarboxilación¹⁷⁵.



f) Las bases de Mannich reaccionan térmicamente con las cetonas para dar 1,5-dicetonas¹⁷⁶.



Las reacciones de enol lactonas ya vistas, con organomagnesianos, implican la síntesis de 1,5-dicetonas.

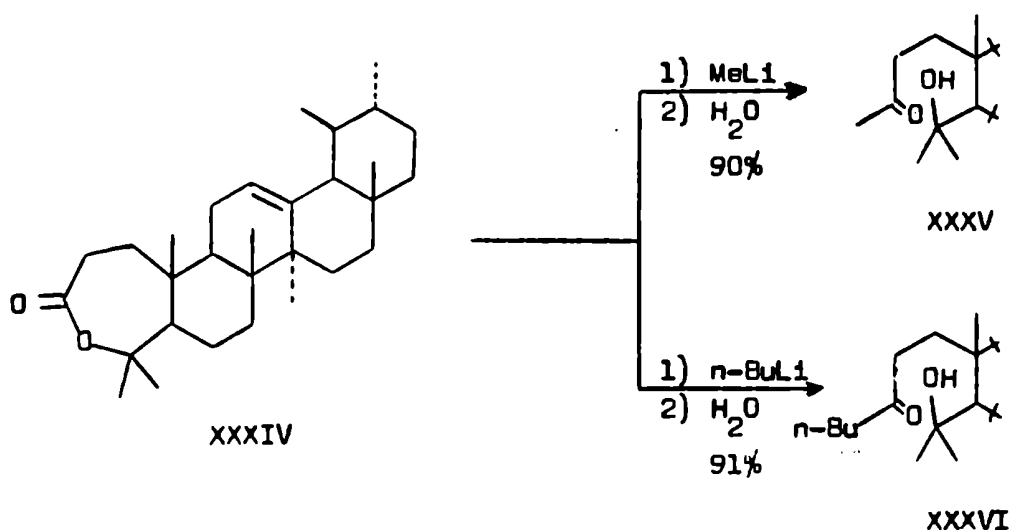
CAPITULO Nº 2

DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Tal como se vió en el Capítulo 1, son muy escasos los antecedentes existentes en la literatura con respecto a la reacción entre compuestos organolíticos y lactonas saturadas, que produzcan la correspondiente hidroxiketona. Los pocos que existen se refieren principalmente a la reacción de sales de litio de alquinos terminales(páginas 30 y 31) pero no a la de compuestos alquil o aril líticos. Existen, en cambio, antecedentes de la reacción de enol lactonas con compuestos alquil líticos y, sobre todo, con reactivos de Grignard(páginas 31-36).

XXXII
 $\xrightarrow[\text{acetone, 91\%}]{\text{CrO}_3/\text{H}^+}$
 XXXIII
 $\xrightarrow[\text{Cl}_2\text{CH}_2, 67\%]{\text{MCPBA}^a}$

a) Acido m-cloro perbenzoico

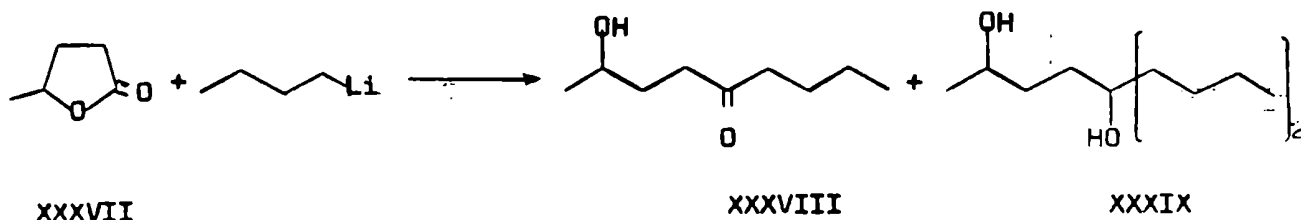


El alto rendimiento que se obtuvo de ambas hidroxicetonas en la reacción precedente, su simplicidad experimental y la falta de antecedentes sobre la misma, determinó que se encarara un estudio sistemático, con el fin de determinar el comportamiento relativo de un compuesto organolítico y de un reactivo de Grignard frente a una lactona saturada, el tipo de compuesto organolítico y de lactonas saturadas capaces de participar eficazmente en ella y, por último, su eventual aplicación en síntesis orgánica.

Es de destacar que tanto los compuestos organolíticos como las lactonas saturadas, son sustancias razonablemente accesibles, ya sea mediante su adquisición o su preparación en el laboratorio.

2.- Estudio comparativo de la reacción de γ -valerolactona(XXXVII) con n-butil-litio y con bromuro de n-butil magnesio.

Como se puso de manifiesto en el Capítulo 1, un ácido carboxílico, o algunos de sus derivados, puede reaccionar con un equivalente de un compuesto organometálico, para dar la correspondiente cetona, o con dos equivalentes, en cuyo caso se obtiene el alcohol correspondiente. Desde el punto de vista de su utilidad en síntesis, es muy importante determinar si, de alguna manera, la reacción se puede controlar para obtener uno u otro resultado. Por este motivo, se tomó como modelo la reacción de γ -valerolactona(XXXVII) con n-butil-litio, para determinar cuales eran las condiciones óptimas para la formación de la hidroxicetona correspondiente. Las variables que se eligió analizar son: 1) la relación molar entre los reactantes, 2) la temperatura de la reacción y 3) el tiempo de reacción. Los resultados obtenidos, usando 200 mg de lactona, se resumen en la tabla nº 1. Como dato ilustrativo, se puede tener en cuenta que si la reacción diera exclusivamente la 2-hidroxi-5-nonanona(XXXVIII) y procediera en forma cuantitativa se deberían obtener 316 mg de este último compuesto.



| Nº | Temp.(°C) | Eq. BuLi Eq. Lact. | t(min.) | Masa de producto aislada(mg) | Porcentaje obtenido ⁿ XXXVII:XXXVIII:XXXIX | | |
|----|-------------|-----------------------|-----------|-----------------------------------|--|----|----|
| 1 | -78 | 1 | 5 | 303 | 5 | 92 | 3 |
| 2 | -78 | 2 | 5 | 345 | 0 | 63 | 37 |
| 3 | -40 | 1 | 5 | 293 | 3 | 91 | 5 |
| 4 | -15 | 1 | 5 | 270 | 2 | 68 | 30 |
| 5 | -78 → 0 | 1 | 15 | 285 | 3 | 54 | 42 |

a) Determinado por análisis de la mezcla de reacción por cromatografía en fase gaseosa.

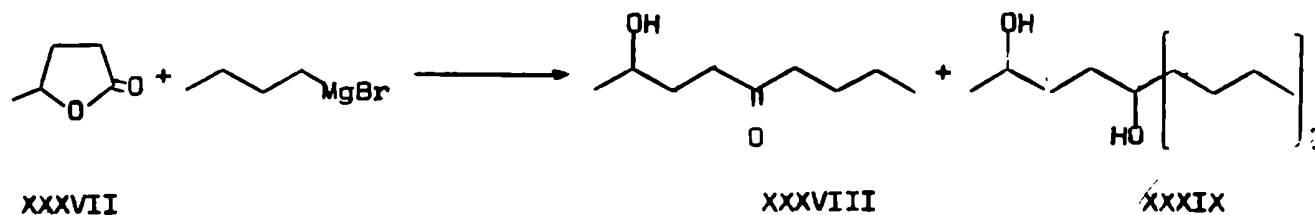
Tabla nº 1: Reacción de γ -valerolactona(XXXVII) con n-butil-litio.

Del análisis de los resultados anteriores, surgen las siguientes conclusiones: 1) cuando se aumenta la relación de equivalentes de n-butil-litio a lactona(entradas nº 1 y 2) se produce una disminución en el rendimiento de la hidroxiketona(XXXVIII), debido a su transformación parcial en el diol (XXXIX), aún cuando se trabaje a bajas temperaturas; 2) si se varía la temperatura a la cual se deja proceder la reacción, se observa que se modifican las proporciones de los productos formados. A -78°C y a -40°C se obtuvieron resultados prácticamente equivalentes, pero a medida que se aumenta la temperatura también aumenta la proporción de diol formado(entradas nº 1, 3, 4 y 5). El rendimiento de la reacción disminuye a medida que aumenta la cantidad de diol formado, ya que la lactona que queda sin reaccionar se pierde debido a su solubilidad en agua. Por este motivo, la cantidad de lactona que queda después de la reacción, no es significativa. De estos resultados se concluye que las con-

diciones óptimas para llevar a cabo la reacción, si se pretende obtener la hidroxiketona, son: a) trabajar con una relación molar 1:1; b) controlar cuidadosamente la temperatura, la que debe ser inferior a -40°C durante todo el transcurso de la reacción y c) pese a la baja temperatura requerida la reacción se completa en sólo 5 minutos.

Es de destacar el diferente comportamiento frente a los compuestos alquil líticos, de las lactonas saturadas y de las enol lactonas. Estas últimas, según el trabajo de Piers¹¹², son mucho menos reactivas y no reaccionarían apreciablemente en las condiciones que se acaban de describir.

Un camino alternativo para producir la transformación de lactonas en las correspondientes hidroxiketonas, sería utilizar compuestos organomagnesianos en lugar de compuestos organolíticos. Por lo tanto, determinadas las condiciones para las cuales el rendimiento de formación de hidroxiketona es óptimo con *n*-butil-litio, resulta apropiado llevar a cabo la misma reacción, usando en su lugar bromuro de *n*-butil magnesio, para poder así comparar los resultados. Los antecedentes existentes en la literatura(páginas 32-34) indican que cuando se hacen reaccionar γ -lactonas con reactivos de Grignard, aún a bajas temperaturas, predomina la formación de los 1,4-dioles. Los resultados obtenidos al tratar 200 mg de γ -valerolactona(XXXVII) con bromuro de *n*-butil magnesio, bajo diferentes condiciones, se indican en la tabla n° 2.



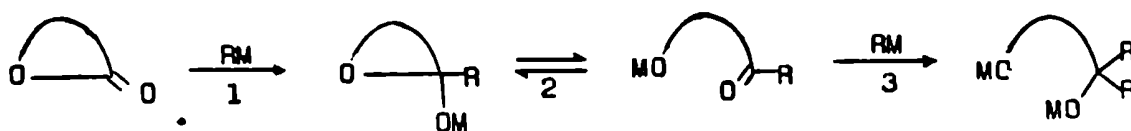
| Nº | Temp.(°C) | <u>Eq. BuMgBr</u> Eq. Lact. | t(min.) | Masa de producto aislada(mg) | Porcentaje obtenido ^a XXXVII:XXXVIII:XXXIX | | |
|----|-------------|--------------------------------|-----------|-----------------------------------|--|----|----|
| 1 | -78 | 1 | 5 | 115 | 100 | | |
| 2 | -78 | 2 | 5 | 145 | 100 | | |
| 3 | -50 | 1 | 60 | 170 | 40 | 25 | 35 |

a) Determinado por análisis de la mezcla de reacción por cromatografía en fase gaseosa.

Tabla nº 2: Reacción de γ -valerolactona(XXXVII) con bromuro de n-butil magnesio

Como se desprende de los resultados obtenidos, utilizando las mismas condiciones que antes(entradas nº 1 y 2) la reacción no tiene lugar, recuperándose γ -valerolactona sin reaccionar. Este resultado es coherente con la menor reactividad de los compuestos organomagnesianos, comparados con los compuestos organolíticos. Si se realiza la reacción a mayor temperatura y durante un período de tiempo más largo(entrada nº 3), la reacción tiene lugar en forma parcial y se forma la hidroxiketona XXXVIII y el diol XXXIX, con predominio de este último.

Los resultados anteriores se pueden racionalizar asumiendo que, para la reacción comentada, tienen lugar los siguientes pasos: 1) adición del compuesto organometálico al carbonilo de la lactona, 2) equilibrio entre el producto formado en el paso anterior y el alcóxido de la hidroxiketona y 3) reacción de este último con un segundo equivalente de compuesto organometálico.



Cuando $M = Li$ y se trabaja a bajas temperaturas, el equilibrio 2 favorece a la forma cíclica, por lo que todo el compuesto organolítico reacciona con la lactona, en el paso más rápido de la secuencia.

Cuando se trabaja a baja temperatura, pero usando un exceso de compuesto organolítico, se forma una cantidad apreciable del diol, lo cual indica que el alcóxido de la hidroxiketona está presente en esas condiciones, pero que no reacciona con el compuesto organolítico, a menos que este esté en exceso. Cuando aumenta la temperatura a la cual transcurre la reacción, la diferencia de velocidad de los pasos 1 y 3 disminuye, por lo cual la formación del diol se hace importante, aún sin exceso del compuesto organolítico.

Cuando $M = MgBr$, la velocidad de reacción es más lenta, y sólo tiene lugar a una temperatura tal que, tanto los pasos 1 y 3, transcurren en medida semejante.

Desde el punto de vista práctico, el resultado anterior indica que la reacción de lactonas saturadas con compuestos organolíticos puede ser controlada, de modo de obtener con buen rendimiento la correspondiente hidroxiketona, en tanto que ello no es posible usando el reactivo de Grignard, en cuyo caso se obtiene una mezcla de productos y un bajo rendimiento.

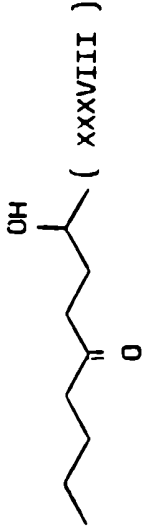


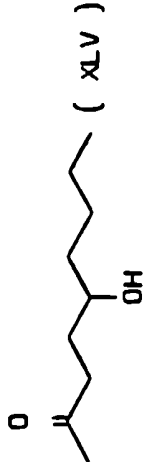
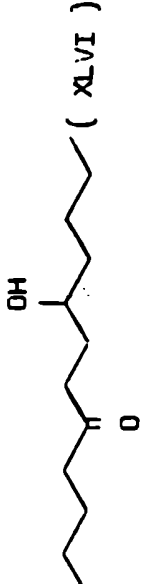
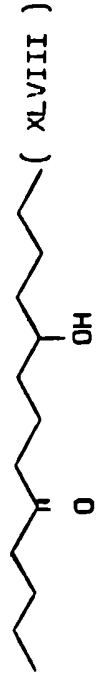
3.- Reacción de compuestos alquil líticos con lactonas saturadas

a. Resultado de la reacción

Una vez determinadas las condiciones experimentales más adecuadas para la obtención de la hidroxiketona, resulta apropiado verificar si la misma transcurre igualmente bien con distintos tipos de lactonas. Para ello, se buscaron modelos en los cuales variara el tamaño del ciclo de esta última y también el carácter del átomo de carbono unido al átomo de oxígeno del ciclo, para lo cual se emplearon lactonas en las cuales dicho átomo es primario, secundario y terciario. Simultáneamente se varió también el compuesto organolítico empleado. Los resultados obtenidos se indican en la tabla nº 3(páginas 66 y 67).

Del análisis de la misma, se desprende que la reacción da excelente rendimientos de la correspondiente hidroxiketona con una serie de compuestos alquil líticos, como n-butil(entradas nº 1, 2, 3, 5, 6 y 7), metil-(entradas nº 4 y 8), n-hexil(entrada nº 9) y (Z)-3-hexenil-litio(entrada nº 10). Del mismo modo, la naturaleza de la lactona no modifica el resultado de la reacción, ya que se obtienen buenos rendimientos con lactonas pentaatómicas(entradas nº 1, 2, 4, 5, 9 y 10), hexaatómicas(entradas nº 3 y 6) y heptaatómicas(entradas nº 7 y 8), como así también cuando el átomo de carbono a que se hizo referencia es primario(entradas nº 2 y 3), secundario(entradas nº 1, 4, 5, 6, 9 y 10) o terciario(entradas nº 7 y 8).

No se pudo estudiar la reacción usando compuestos alquil líticos secundarios ni terciarios, debido a las dificultades encontradas en la preparación de los mismos. La preparación de t-butil-litio¹⁷⁸ y de isopropil-litio no tu-

| Nº | Lactona | Alquil-litio | Hidroxicetona obtenida | Rendimiento |
|----|--------------------------------------|--------------|--|-------------|
| 1 | δ -valero(XXXVII) | n-butil |  | 81% |
| 2 | δ -butiro(XL) | n-butil |  | 92% |
| 3 | δ -valero(XLII) | n-butil |  | 88% |
| 4 | 5-n-butil- γ -butiro(XLIV) | metil |  | 93% |
| 5 | 5-n-butil- γ -butiro(XLIV) | n-butil |  | 89% |
| 6 | 6-n-butil- δ -valero(XLVII) | n-butil |  | 88% |

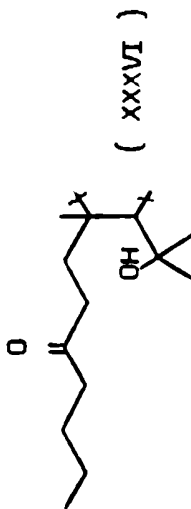
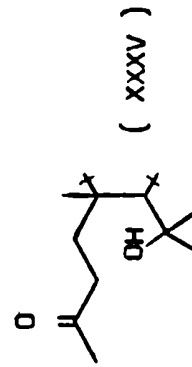
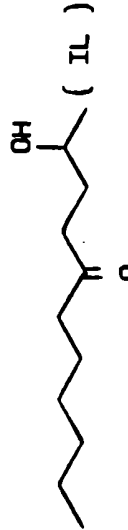
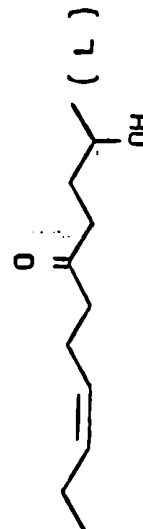
| Nº | Lactona | Alquil-litio | Hidroxicetona obtenida | Rendimiento |
|----|------------------------------------|---------------|---|-------------|
| 7 | 4-oxa- α -amirana (XXXIV) | n-butil |  | 91% |
| 8 | 4-oxa- α -amirana (XXXIV) | metil |  | 90% |
| 9 | γ -valero (XXXVII) | n-hexil |  | 85% |
| 10 | γ -valero (XXXVII) | (Z)-3-hexenil |  | 65% |

Tabla nº 3: Reacción de compuestos alquil líticos con lactonas saturadas.

vo éxito, tal vez debido a la carencia de litio con un alto contenido de sodio. Se intentó preparar litio conteniendo un 2% de sodio¹⁷⁹, pero tampoco en este caso los resultados fueron satisfactorios, probablemente por no poder lograr una buena homogeneización del mismo.

b. Propiedades espectroscópicas de las hidroxiketonas

El espectro infrarrojo de las hidroxiketonas se caracteriza por la presencia de una banda a $3300-3490\text{ cm}^{-1}$, debida al grupo hidroxilo, y otra a $1690-1708\text{ cm}^{-1}$ debida al grupo carbonilo.

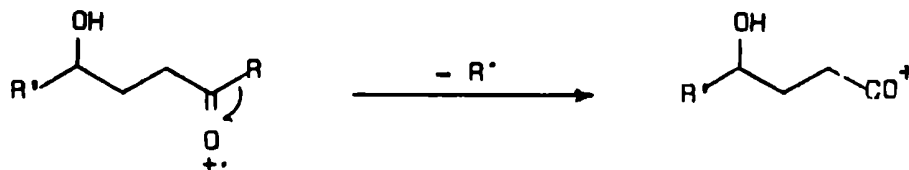
Pese a tratarse de compuestos principalmente alifáticos, sus espectros de resonancia magnética protónica pueden interpretarse fácilmente. Los protones α al grupo hidroxilo aparecen como tripletes ($J = 6\text{ Hz}$) a $\delta = 3,62-3,63$ para los alcoholes primarios (XLI y XLIII) y como sextupletes ($J = 6\text{ Hz}$) a $\delta = 3,79-3,80$ para los alcoholes secundarios (XXXVIII, IL y L), con la excepción de XLV, en cuyo caso aparece como un multiplete. El espectro de resonancia magnética protónica de las hidroxiketonas XLVI y XLVIII no fue determinado, ya que las mismas no fueron aisladas como tales, sino como sus correspondientes dicetonas (ver este Capítulo, 10.- Síntesis de 1,4- y 1,5-dicetonas). El metilo α al grupo carbonilo (XXXV y XLV) aparece como un singulete a $\delta = 2,12-2,18$, en tanto que los metilenos α al grupo carbonilo aparecen a $\delta = 2,56-2,60$ cuando son también γ al grupo hidroxilo y a $\delta = 2,38-2,51$ cuando forman parte de la cadena alifática sin sustituir o está sustituida más allá de la posición γ . En el caso de las hidroxiketonas XXXVIII, IL y L, el metilo β al grupo hi-

droxilo, aparece a $\delta = 1,18-1,2$ como un doblete($J = 6 \text{ Hz}$). Los metilos terminales de las cadenas alifáticas aparecen como tripletes deformados por acoplamiento virtual, a $\delta = 0,89-0,92$.

Otras señales características son aquellas provenientes de los grupos metilo de los compuestos XXXV y XXXVI, que aparecen en su forma característica, entre $\delta = 0,8$ y $\delta = 1,28$ y la de los protones vinílicos de L que aparecen como un multiplete a $\delta = 5,35$.

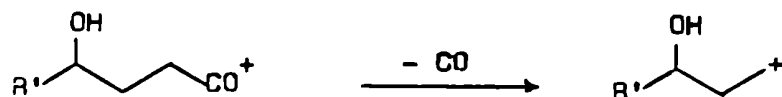
Los espectros de masa de las hidroxicetonas muestran, en algunos casos un ión molecular pequeño($< 3\%$) mientras que en otros no aparece, siendo el pico de mayor m/e el correspondiente a M-18.

Las hidroxicetonas poseen dos grupos funcionales que pueden originar fragmentaciones: el carbonilo y el hidroxilo. No se observa ningún pico que provenga de la ruptura α al grupo hidroxilo, observándose, en cambio, picos provenientes de las rupturas α y β al grupo carbonilo. La ruptura α , expresada en la siguiente ecuación,



ocurre como tal o en forma simultanea con la pérdida de una molécula de agua, y es responsable de los fragmentos a m/e = 83(43%) para XXXVIII; 87(7%) para XLI; 101(95%) y 83(72%) para XLIII; 101(27%) y 83(40%) para IL y 83(100%) para L. De los picos anteriores, se origina una nueva serie, conse-

cuencia de la reacción

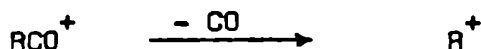


que aparecen a los siguientes valores de m/e : 55(100%) para XXXVIII; 55(99%) para XLIII; 55(100%) para IL y 55(41%) para L.

La otra ruptura α al carbonilo, que se expresa en la ecuación siguiente

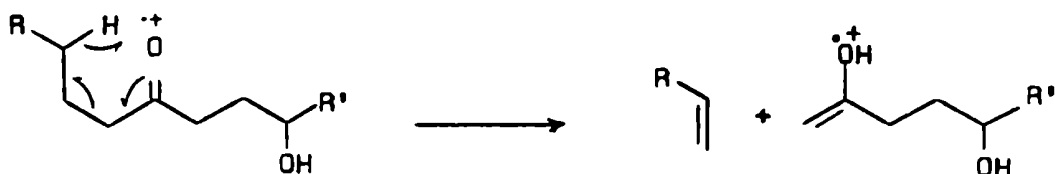


produce los fragmentos a m/e : 85(21%) para XLI; 85(100%) para XLIII; 113 (42%) para IL y 111(66%) para L, de los cuales se origina una nueva serie, a consecuencia de la pérdida de monóxido de carbono:



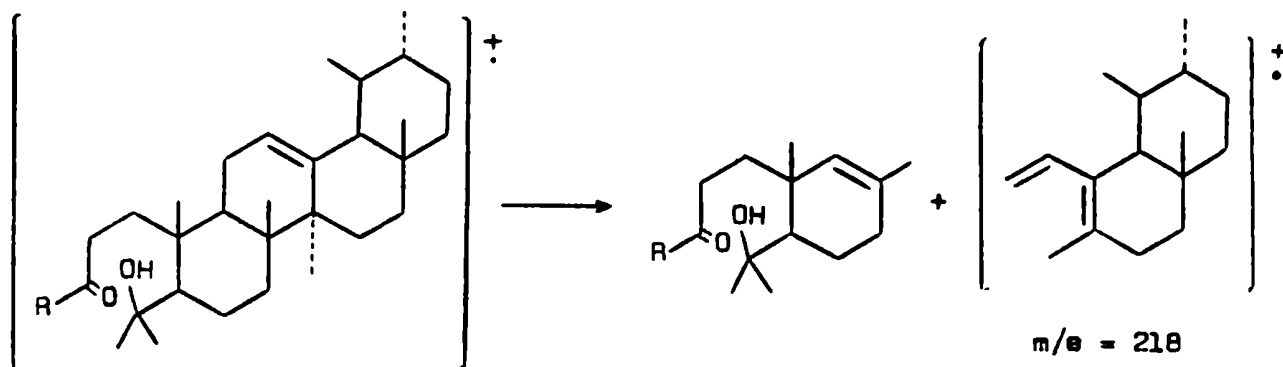
que aparece a los siguientes valores de m/e : 57(23%) para XLI; 57(50%) para XLIII; 85(32%) para IL y 83(100%) para L.

De las dos posibilidades de ruptura β al grupo carbonilo, sólo se observan iones correspondientes a la siguiente reacción:



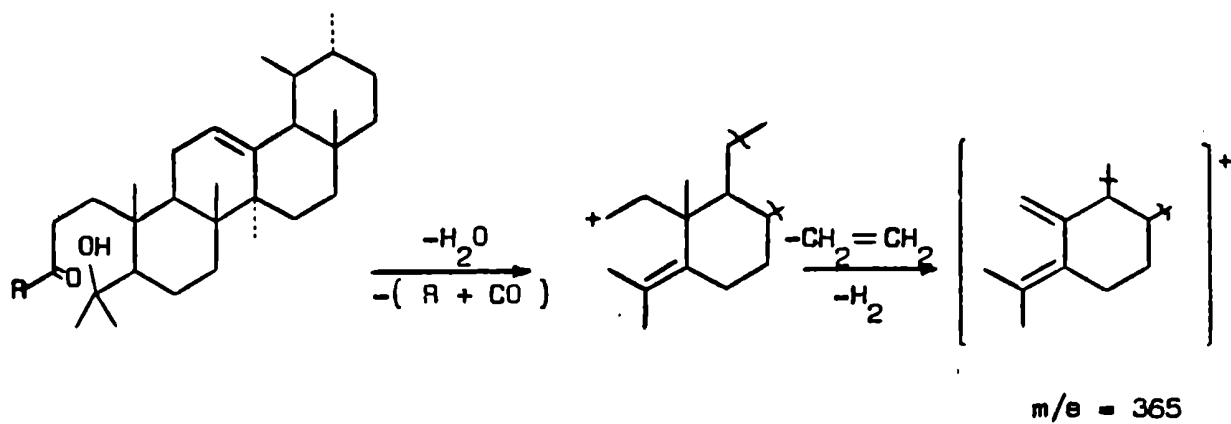
que aparecen a los siguientes valores de m/e : 98(68%) para XXXVIII; 116(22%) y 98(65%) para XLIII y 98(92%) para L.

Los espectros de masa de las sustancias derivadas de la α -amirina, muestran picos característicos de la estructura triterpénica aún presentes. Así, la siguiente reacción de retro-Diels-Alder



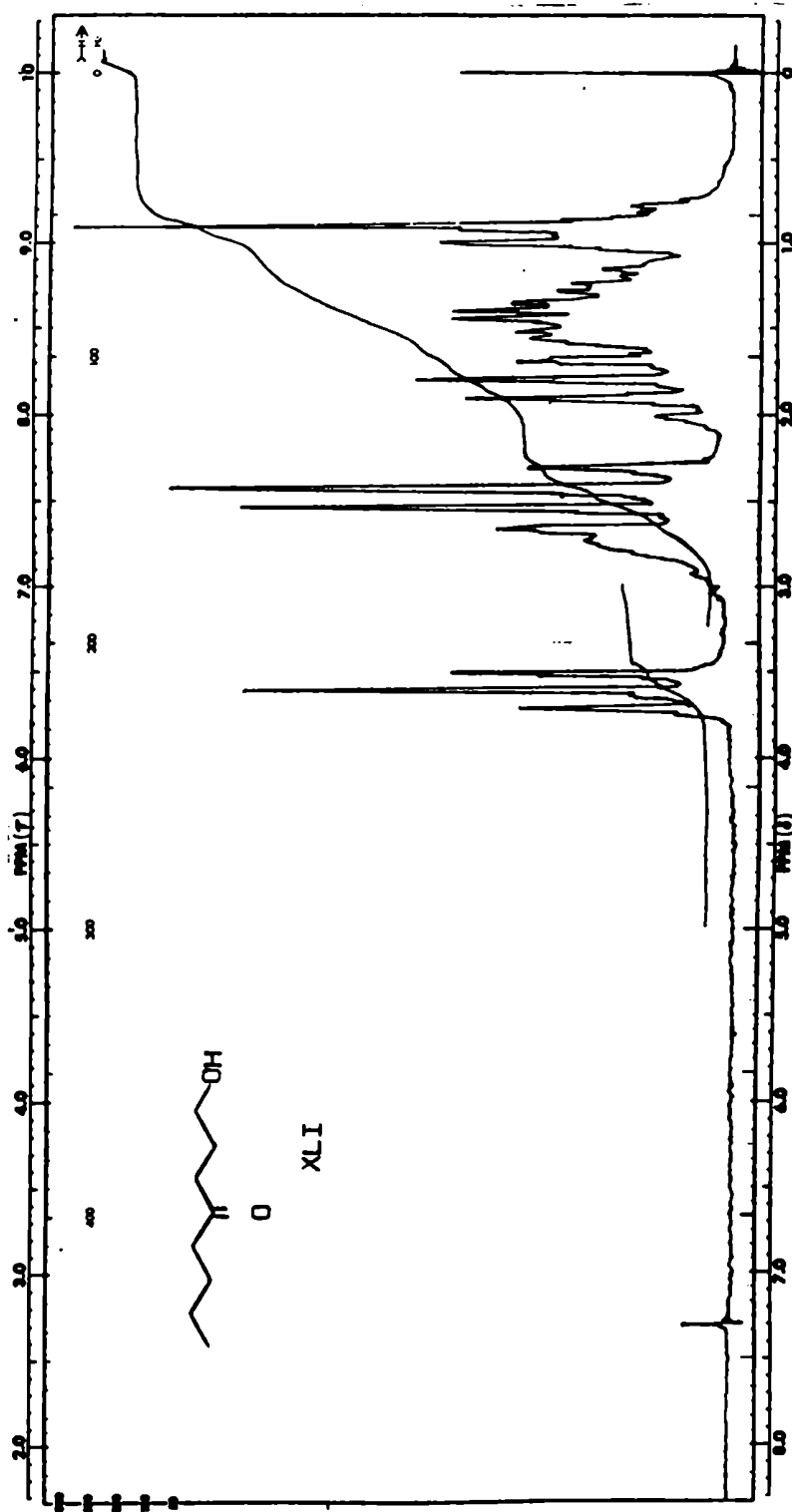
origina un fragmento de m/e : 218(68%) para XXXV y 218(74%) para XXXVI.

Por otra parte, se observa la presencia de un fragmento de m/e 365, de intensidad 100% para XXXV y 64% para XXXVI, cuya formación se podría explicar en base al siguiente mecanismo:

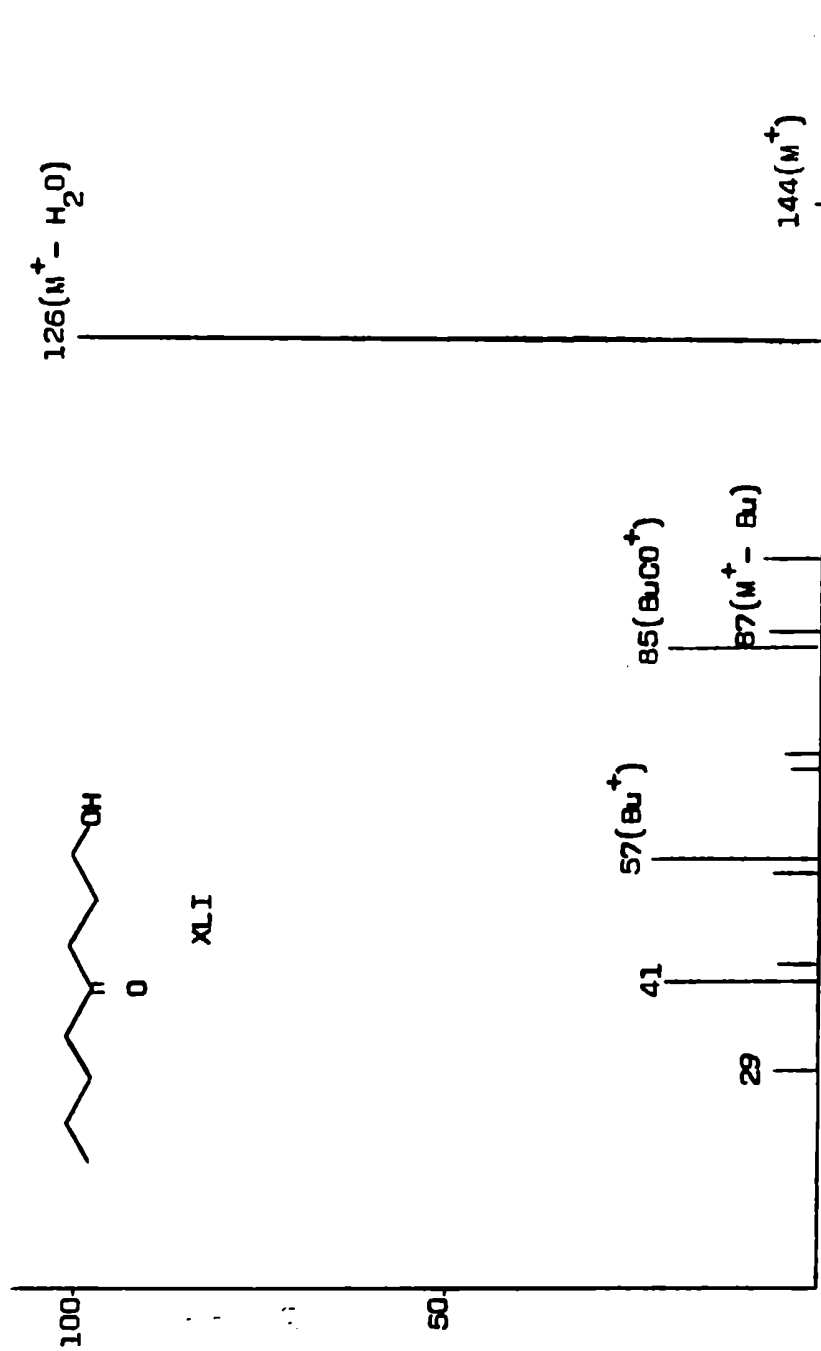


También se observan picos a $m/e = 438$ (85%) para XXXV y a $m/e = 480$ (45%) para XXXVI, debidos a $M^+ - 18$.

Como ilustración, se reproduce el espectro de resonancia magnética protónica y el espectro de masa de la 1-hidroxi-4-octanona(XLI)(páginas 73 y 74).



Espectro de R.M.P. de la 1-hidroxi-4-octanona (XLI).



Espectro de masa de 1-hidroxi-4-octanona (XLI)

4.- Reacción de compuestos aril líticos con lactonas saturadas

a. Resultado de la reacción

Habiendo comprobado el excelente rendimiento de hidroxicetonas que se obtiene haciendo reaccionar compuestos alquil líticos con lactonas saturadas, se procedió a estudiar la reacción de compuestos aril líticos con estas últimas. Así, se determinó que estos reactivos también conducen con muy buenos rendimientos a las correspondientes hidroxicetonas, usando condiciones experimentales similares a las empleadas anteriormente. Los resultados obtenidos se describen en la tabla nº 4(página 76).

Es de hacer destacar que tanto el 2-furil-litio como el 2-tienil-litio pueden ser preparados directamente a partir de furano y tiofeno, respectivamente, por sustitución directa de un átomo de hidrógeno por un átomo de litio. La preparación de los reactivos de Grignard equivalentes necesitaría de la disponibilidad de los correspondientes halogenuros, sustancias que no son fácilmente accesibles, por lo que este método permite llevar a cabo estas reacciones en forma muy simple. Según se vió, cuando reacciona 2-furil-litio con ácidos carboxílicos(páginas 16 y 17) y con ésteres(página 29), los rendimientos de productos cetónicos son muy bajos. Sin embargo los rendimientos de productos cetónicos son muy buenos con las lactonas saturadas usadas en estos ensayos.

La posibilidad de preparar 2-furil-litio directamente a partir del furano, permite realizar una síntesis muy breve de un isómero del Δ -ipomeanol(LV).

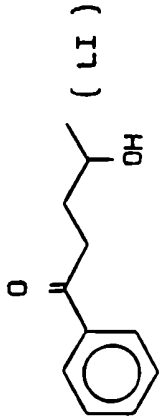
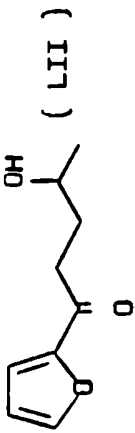
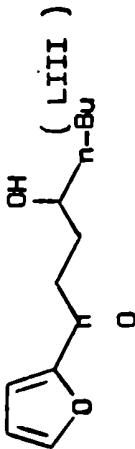
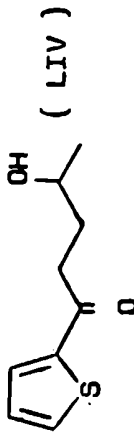
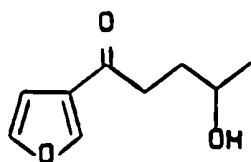
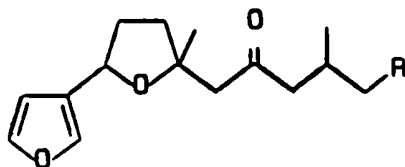
| Nº | Lactona | Aril-litio | Hidroxicetona obtenida | Rendimiento |
|----|-------------------------------------|------------|--|-------------|
| 1 | γ -valero(XXXVII) | fenil |  (LI) | 95% |
| 2 | γ -valero(XXXVII) | 2-furil |  (LII) | 72% |
| 3 | 5-n-butyl- γ -butiro(XLIV) | 2-furil |  (LIII) | 90% |
| 4 | γ -valero(XXXVII) | 2-tienil |  (LIV) | 70% |

Tabla nº 4: Reacción de compuestos aril líticos con lactonas saturadas.



LV

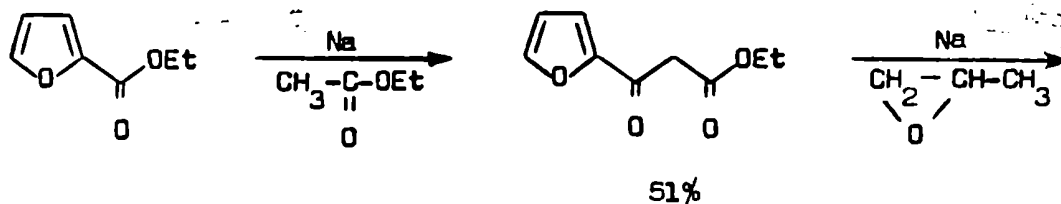
Las batatas dañadas por mohos(Ipomoea batatas) producen hepatotóxicos como ipomeamarona(LVI), ipomeamaronol(LVII) y una potente toxina pulmonar, 4-ipomeanol(LV). Se ha descrito la aparición de una enfermedad fatal en el ganado por la ingestión de tales tubérculos¹⁸⁰.

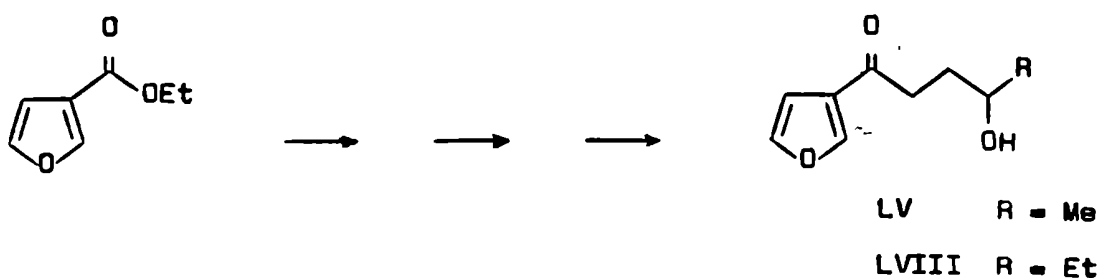
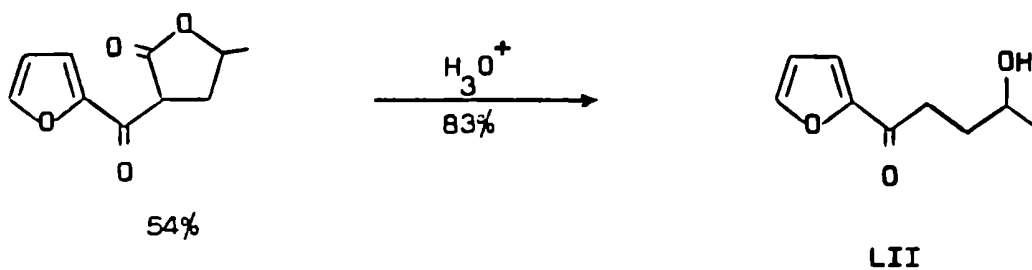


LVI R = H

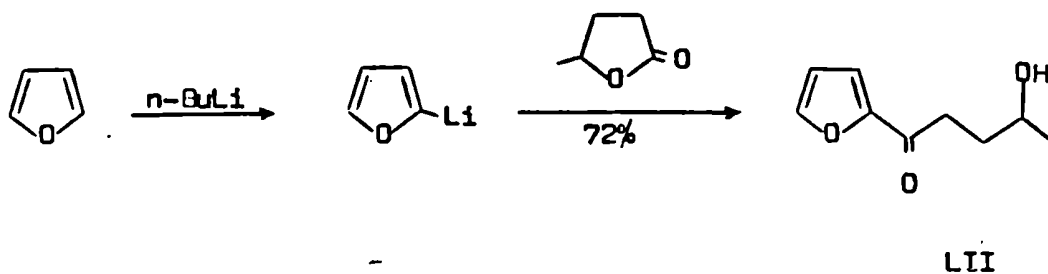
LVII R = OH

Recientemente, Palletier¹⁸¹ describió la síntesis de 1-(2-furil)-4-hidroxi-1-pentanona(LII) y de 1-(3-furil)-4-hidroxi-1-hexanona(LVIII), realizada adaptando el método empleado por Boyd¹⁸² para la síntesis de 4-ipomeanol(LV).





La reacción que se está considerando, permite realizar la síntesis de uno de estos compuestos(LII) en un solo paso y con excelente rendimiento. En efecto, por reacción de γ -valerolactona(XXXVII) con 2-furil-litio se obtiene la hidroxiketona correspondiente(LII) con un rendimiento del 72%(entrada n° 2).

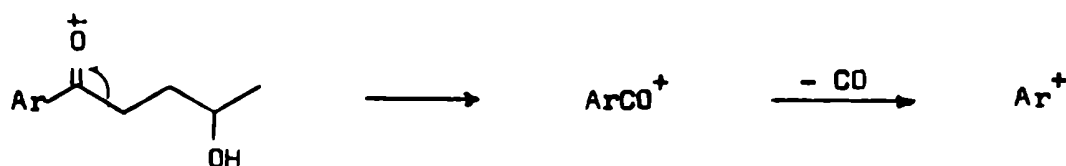


b. Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos

El espectro infrarrojo se caracteriza por la presencia de una banda a $3300-3440\text{ cm}^{-1}$, debida al grupo hidroxilo, una banda a $1650-1690\text{ cm}^{-1}$ de carbonilo unido a un anillo aromático y otras a $1493-1598\text{ cm}^{-1}$ características de anillos aromáticos.

Sus espectros de resonancia magnética protónica se pueden interpretar fácilmente. Las señales originadas en la cadena alifática son semejantes a las discutidas anteriormente. El protón α al grupo hidroxilo aparece como un sextuplete ($J = 6\text{ Hz}$) a $\delta = 3,90-3,96$, los metilenos α al grupo carbonilo aparecen como un triplete ($J = 7\text{ Hz}$) a $\delta = 3,00-3,13$ y el metilo β al grupo hidroxilo como un doblete ($J = 6\text{ Hz}$) a $\delta = 1,22-1,25$. El grupo fenilo (LI) aparece como un multiplete a $\delta = 7,96$, que integra para 2 hidrógenos correspondiente a los hidrógenos orto y un multiplete a $\delta = 7,39$, que integra para 3 hidrógenos correspondiente a los de las posiciones meta y para, en tanto que el 2-furilo y el 2-tienilo aparecen como un sistema ABX, característico de este grupo funcional. El grupo 2-furilo (LII) presenta un doble doblete ($J_{45} = 2\text{ Hz}$ y $J_{43} = 3,5\text{ Hz}$) a $\delta = 6,54$, debido al hidrógeno del carbono 4, un doblete ($J_{34} = 3,5\text{ Hz}$ y $J_{35} = 1\text{ Hz}$) a $\delta = 7,23$, debido al hidrógeno del carbono 3 y un doblete ($J_{54} = 2\text{ Hz}$ y $J_{53} = 1\text{ Hz}$) a $\delta = 7,59$, debido al hidrógeno del carbono 5. En forma similar, el grupo 2-tienilo (LIV) presenta un doblete ($J_{43} = 5\text{ Hz}$ y $J_{45} = 3,5\text{ Hz}$) a $\delta = 7,13$, debido al hidrógeno del carbono 4, un doblete ($J_{34} = 5\text{ Hz}$ y $J_{35} = 1\text{ Hz}$) a $\delta = 7,64$, debido al hidrógeno del carbono 3 y un doblete ($J_{54} = 3,5\text{ Hz}$ y $J_{53} = 1\text{ Hz}$) a $\delta = 7,76$, debido al hidrógeno del carbono 5.

Los espectros de masa de estas sustancias presentan un ión molecular pequeño y fragmentos análogos a los de las hidroxicetonas alifáticas. La ruptura α al carbonilo, seguida de pérdida de monóxido de carbono, indicada en la siguiente reacción,

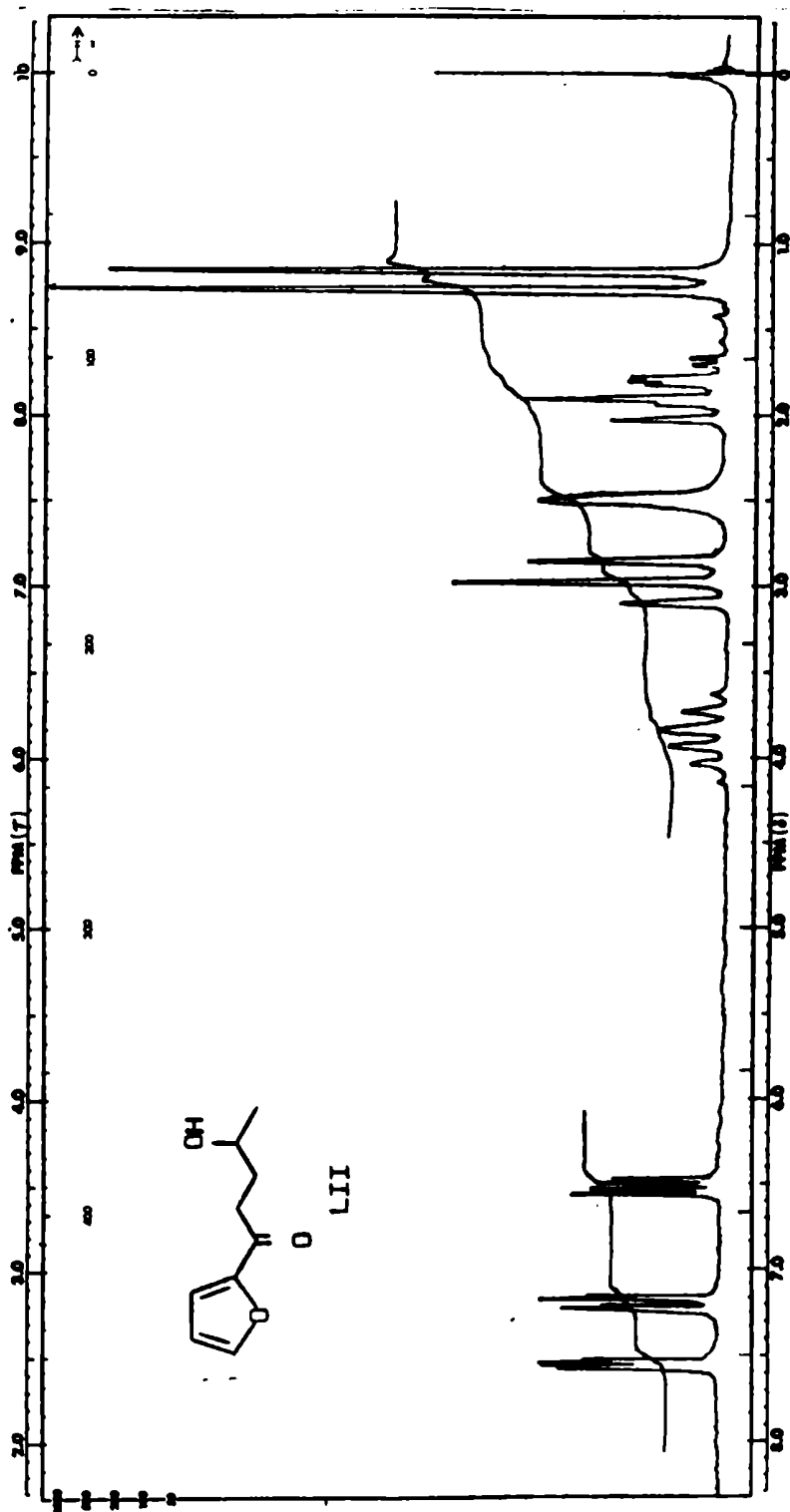


produce los fragmentos a m/e : 105(100%) y 77(36%) para LI; 95(94%) para LII y 111(100%) y 83(11%) para LIV. No se observan picos correspondientes a los fragmentos que se producirían, si tuviese lugar la otra ruptura α .

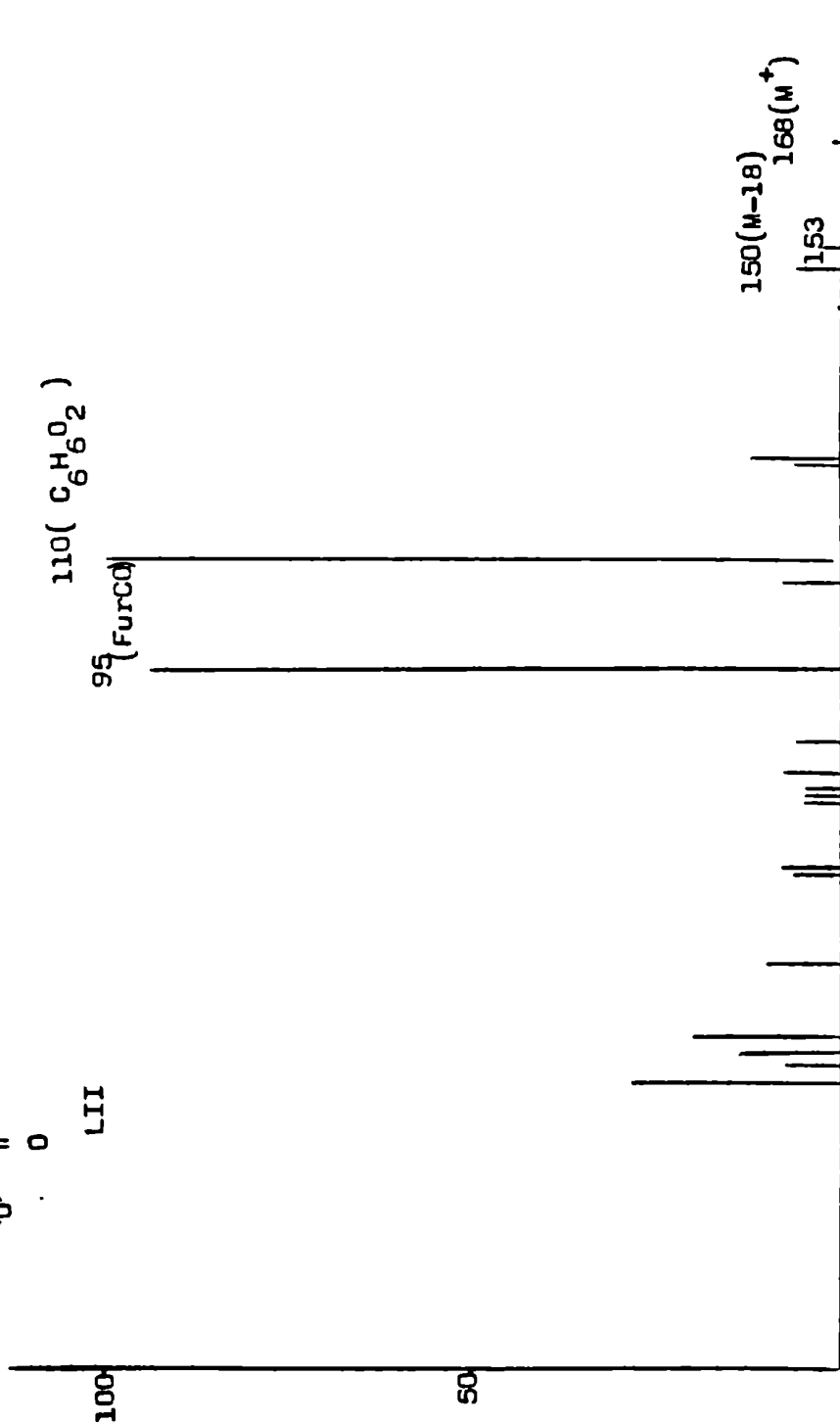
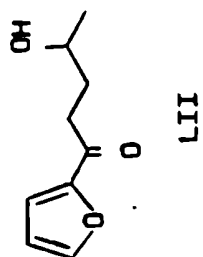
También se observan fragmentos producidos por la ruptura β al grupo carbonilo, los cuales originan los picos a m/e : 120(15%) para LI; 110(100%) para LII y 126(37%) para LIV.

Tampoco se observan, en este caso, iones producidos por fragmentaciones originadas en el grupo hidroxilo.

Como ilustración, se reproduce el espectro de resonancia magnética protónica y el espectro de masa de la 1-(2-furil)-4-hidroxi-1-pentanona(LII) (páginas 81 y 82).



Espectro de R.M.P. de la 1-(2-furil)-4-hidroxi-1-pentanona(LII).



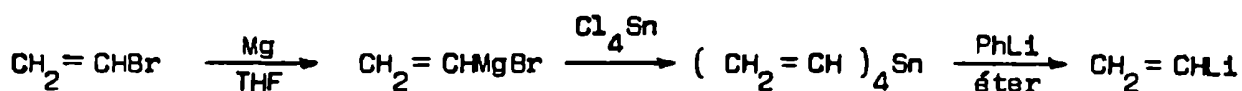
Espectro de masa de la 1-(2-furil)-4-hidroxi-1-pentanona (LII)

5.- Reacción de otros compuestos organolíticos con lactonas saturadas

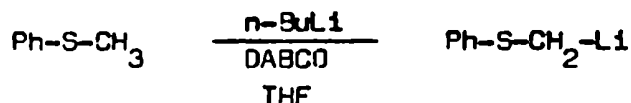
a. Resultado de la reacción

Para terminar con el estudio de esta reacción, en lo que se refiere al compuesto organolítico, se estudió el comportamiento de otros dos derivados: el vinil-litio y el feniltiometil-litio. La preparación de ambos reactivos será comentada, por que se aparta de los métodos empleados hasta este momento.

El vinil-litio se obtiene por un método indirecto, que consta de tres etapas: 1) preparación del reactivo de Grignard, a partir de bromuro de vinilo, 2) preparación del tetravinilestano, por reacción del compuesto anterior con tetracloruro de estaño y 3) tratamiento del mismo con fenil-litio, en éter etílico. El tetrafenilestano es insoluble en éter etílico, por lo que se lo deja decantar y la solución resultante contiene el vinil-litio, cuya concentración se determina por titulación:

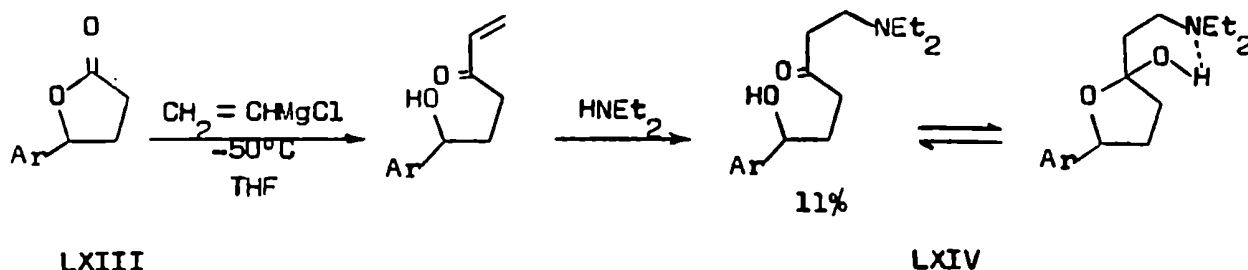


El feniltiometil-litio se prepara por tratamiento de tioanisol con *n*-butil-litio, en éter etílico. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo, tal como está descripta sólo se obtiene un 35% del compuesto organolítico. Este rendimiento puede ser considerablemente aumentado, usando un método desarrollado por Corey²⁶, según el cual la reacción se realiza en tetrahidrofurano y se agrega 1,4-diazabicyclo(2,2,2)-octano(DABCO) al medio de reacción.



Los resultados obtenidos con estos dos compuestos organolíticos se describen en la tabla nº 5(página 85).

En ambos casos es conveniente introducir modificaciones para aislar los productos obtenidos. Así la hidroxí vinil cetona LIX obtenida con vinil-litio resulta ser una sustancia inestable, por lo cual se aísla la base de Mannich LXI, que se forma al tratar el producto de reacción con dietilamina¹¹⁴. El rendimiento de esta reacción es muy bajo, por lo que no resulta de gran utilidad en síntesis. Este resultado es similar al obtenido por otros autores en la reacción de cloruro de vinil magnesio con la lactona LXIII¹¹⁴,



razón por la cual esta reacción se llevó a cabo reduciendo previamente la lactona LXIII al hidroxialdehído y posterior oxidación del diol al cetoalcohol desado:

| Nº | Lactona | Organolitio | Hidroxiketona obtenida | Rendimiento |
|----|---------|-------------|------------------------|-------------|
|----|---------|-------------|------------------------|-------------|

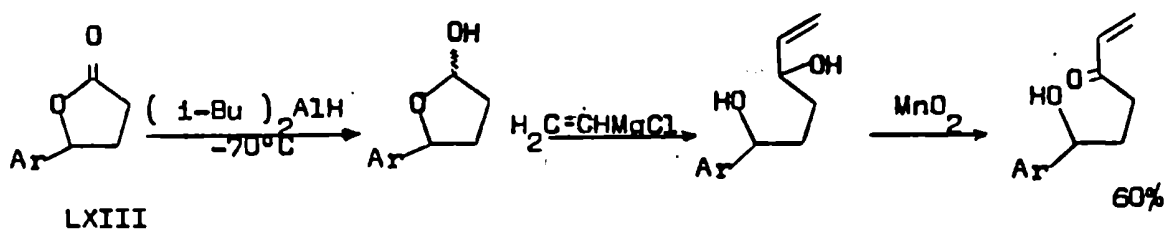
| | | | | |
|---|----------------------------|-------|---|-----|
| 1 | γ -valero(XXXVII) | vinil | <chem>CC(=O)C(O)C=C</chem> (LIX) ^a | 33% |
|---|----------------------------|-------|---|-----|

| | | | | |
|---|----------------------------|---------------|--|-----|
| 2 | γ -valero(XXXVII) | feniltiometil | <chem>CC(=O)C(O)C(Sc1ccccc1)C</chem> (LX) ^b | 60% |
|---|----------------------------|---------------|--|-----|

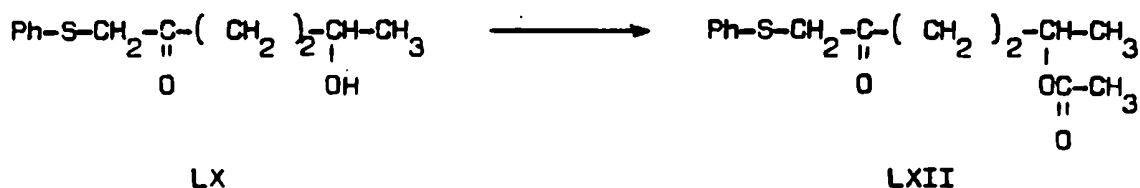
a) Se aisló el aducto con dietilamina: $\text{Et}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_3$ (LXI)

b) Se aisló el acetato(LXII)

Tabla nº 5: Reacción de γ -valerolactona(XXXVII) con vinil-litio y con feniltiometil-litio



Debido a las dificultades encontradas en el aislamiento de 1-tiofenil-5-hidroxi-2-hexanona (LX) como tal, se trató la mezcla de reacción con anhídrido acético/ piridina, de modo de aislar el producto obtenido como su acetato (LXII).



Es de destacar que este compuesto es trifuncional, por lo cual se puede predecir su posible utilidad en síntesis, dada la posibilidad de alquilación o de reacción con compuestos carbonílicos, del átomo de carbono α al grupo carbonilo, que posee el átomo de azufre, el cual podría después ser separado de la molécula, por reducción o eliminación térmica^{183,184}.

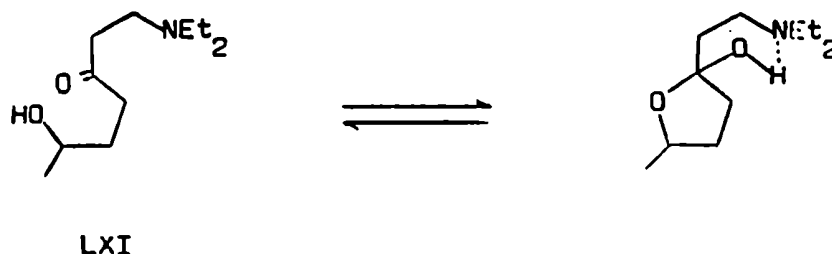
b. Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos

El espectro infrarrojo de LXI presenta bandas a 3300 cm^{-1} características del grupo hidroxilo y una banda a 1705 cm^{-1} debida al grupo carbonilo.

El espectro infrarrojo de LXII presenta una banda a 1720 cm^{-1} debida a los gru-

pos carbonilo y bandas a 750 y 690 cm^{-1} características de compuestos aromáticos monosustituídos.

El espectro de resonancia magnética protónica de LXI es complejo y presenta las siguientes señales: el hidrógeno α al grupo hidroxilo aparece como un multiplete a $\delta = 4,3$; el metilo β al grupo hidroxilo aparece como un doblete ($J = 6\text{ Hz}$) a $\delta = 1,16$; los metilos θ al nitrógeno aparecen como un triplete ($J = 7\text{ Hz}$) a $\delta = 1,05$. Además presenta un multiplete a $\delta = 2,3-3,46$ y un multiplete a $\delta = 1,59-2,06$, cuyas áreas no corresponden a la estructura propuesta. Sin embargo es posible que exista un equilibrio entre la forma cetónica y la forma hemiacetálica análoga a la propuesta para el producto LXIV

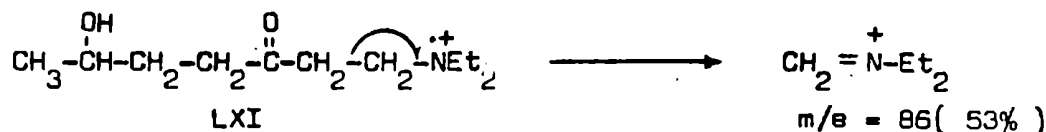


Es coherente con el equilibrio propuesto la señal a $\delta = 4,3$ correspondiente al hidrógeno α al hidroxilo, ya que está desplazada a un valor de δ más alto, al igual que la señal correspondiente al hidrógeno hidroxílico que aparece a $\delta = 5,3$.

El espectro de resonancia magnética protónica de LXII presenta las siguientes señales: el hidrógeno α al grupo acetilo aparece como un sextuplete ($J = 6\text{ Hz}$) a $\delta = 4,89$, el metileno α al grupo carbonilo, unido al átomo de azufre, aparece como un singulete, a $\delta = 3,68$, mientras que el otro meti-

leno α al grupo carbonilo, aparece como un triplete($J = 7 \text{ Hz}$) a $\delta = 2,66$.
 El metilo β al grupo acetilo aparece como un doblete($J = 6 \text{ Hz}$) a $\delta = 1,17$,
 mientras que el metilo del grupo acetilo aparece como un singulete a $\delta = 2,00$.
 Los hidrógenos del anillo aromático aparecen como un multiplete a $\delta = 7,2$.

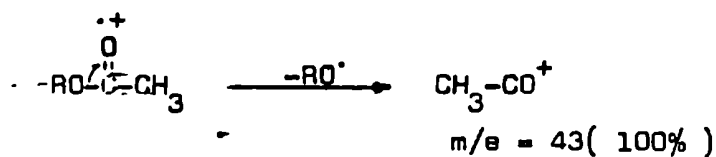
El espectro de masa de LXI, se diferencia de los espectros de masa de las otras hidroxicetonas, ya que no muestra como picos principales los fragmentos producidos por rupturas características del grupo carbonilo, sino que predominan las rupturas características de los compuestos nitrogenados, como se ve en la siguiente ecuación:



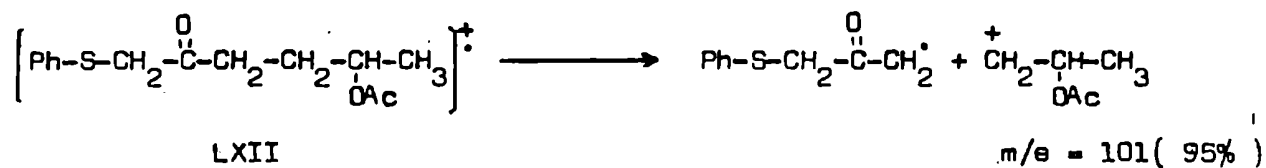
El pico base de este espectro aparece a $m/e = 29$.

El espectro de masa de LXII, presenta un ión molecular importante(12%) y un pico a $M + 2$ (0,8%) confirma la presencia de un átomo de azufre.

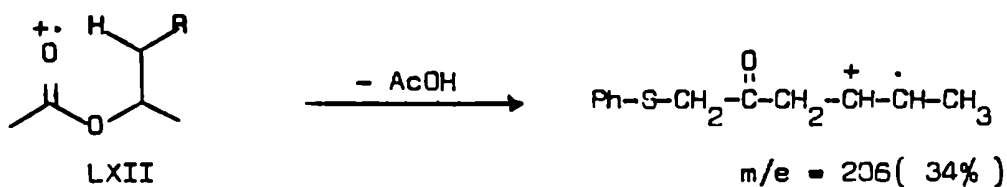
El pico base de este espectro es característico de los ésteres del ácido acético.



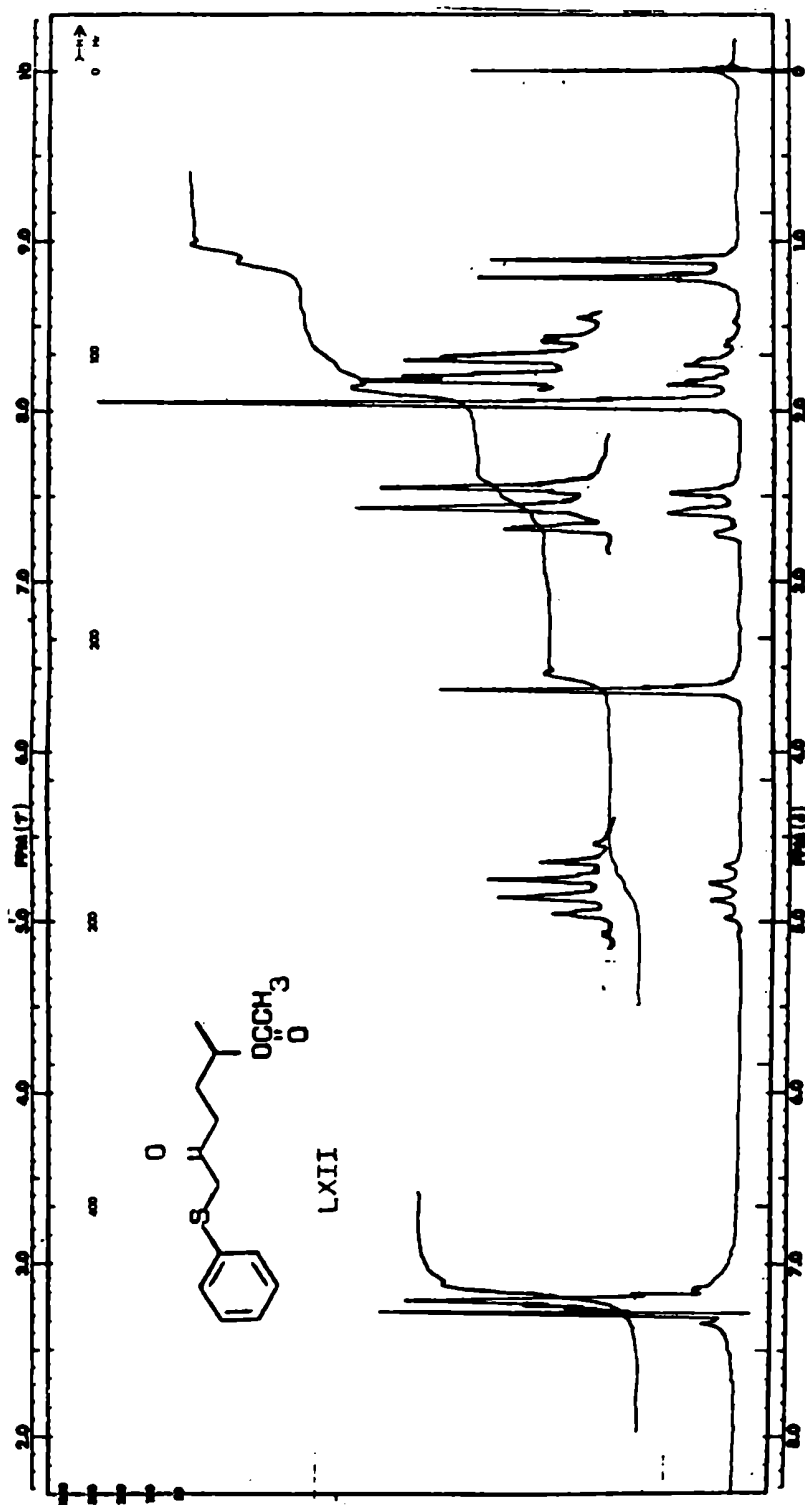
Otro pico importante de este espectro, aparece a $m/e = 101$ (95%), cuya formación puede ser explicada en base a una ruptura β al carbonilo



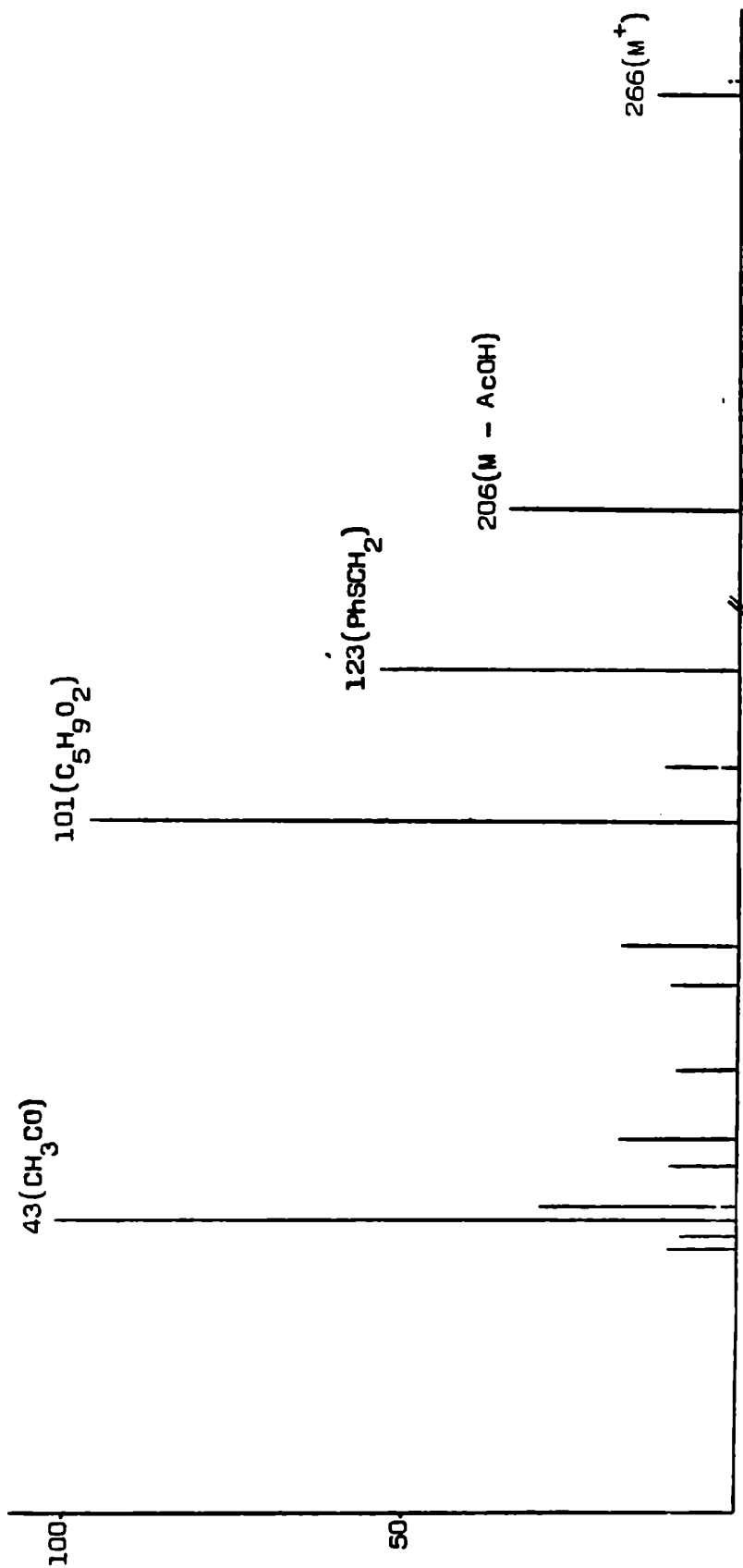
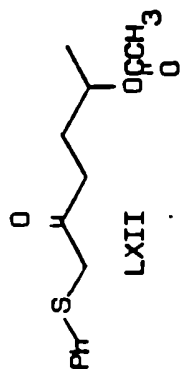
Un fragmento producido por la pérdida de ácido acético aparece a m/e = 206 (34%)



Como ilustración, se reproduce el espectro de resonancia magnética protónica y el espectro de masa de la 1-tiofenil-5-acetoxi-2-hexanona (LXII) (páginas 90 y 91).



Espectro de R.M.P. de la 1-tiofenil-5-acetoxi-2-hexanona (LXII).

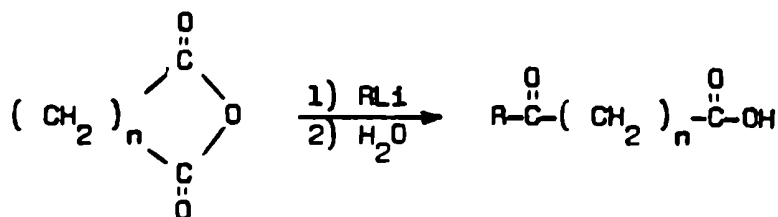
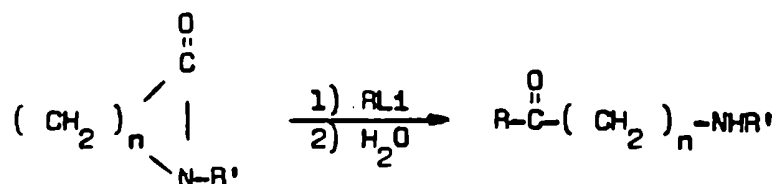


Espectro de masa de la 1-tiopenil-5-acetoxi-2-hexanona (LXII)

6.- Reacciones de compuestos organolíticos con derivados de ácido

a. Resultado de la reacción

Comprobada la posibilidad de controlar la reacción de compuestos organolíticos con lactonas saturadas, se decidió reemplazar estas últimas por otros derivados de ácidos difuncionales, para determinar si era posible repetir el resultado anterior. De ser así, una lactama daría lugar a una cetoamina y un anhídrido cíclico a un cetoácido.



Según se vió anteriormente(páginas 25 y 26), las amidas reaccionan con compuestos organolíticos para dar cetonas con buenos rendimientos y existen también unos pocos ejemplos de esta reacción con lactamas(páginas 26 y 27).

Por esta razón, sólo se realizaron dos ensayos, los cuales muestran que es posible obtener, con muy buenos rendimientos, las correspondientes amino cetonas, utilizando las mismas condiciones experimentales que se han descrip-

to para el caso de las lactonas saturadas. La lactama elegida es la N-butil- ϵ -caprolactama(LXV), para evitar la presencia de un hidrógeno ácido sobre el nitrógeno. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla nº 6(página 94).

En cambio, se determinó que por reacción de n-butil-litio con anhídrido glutárico(LXVIII), empleando condiciones similares a las utilizadas para la reacción con lactonas, se obtienen muy bajos rendimientos del cetoácido esperado. La única diferencia que se introdujo fue la modificación del solvente empleado, ya que el anhídrido usado no era soluble en éter etílico ni en tetrahidrofurano a la temperatura empleada. Se encontró que el solvente más adecuado para llevar a cabo la reacción era el 1,2-dimetoxietano. Aislados los productos ácidos de la reacción, fueron transformados en los correspondientes ésteres metílicos y analizados por cromatografía en fase gaseosa, determinándose que era una mezcla de dos componentes, en relación aproximadamente 1:1, uno de los cuales se identificó como el ácido 5-oxo-nonanoico(LXIX), utilizando un testigo preparado según se describe más adelante.

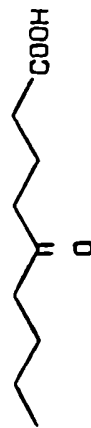
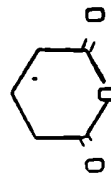
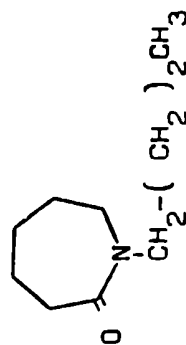
b. Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos

El espectro infrarrojo de LXVI se caracteriza por la presencia de una banda a 1700 cm^{-1} , debida al grupo carbonilo y el del compuesto LXVII por la presencia de una banda a 1680 cm^{-1} , producida por la presencia de un carbonilo unido a un anillo aromático.

El espectro de resonancia magnética protónica de LXVI es complejo. Los hidrógenos α al carbonilo y al nitrógeno aparecen como un multiplete complejo a $\delta = 2,78-2,13$, en tanto que los metilos terminales de las cadenas alifá-

| Nº | Lactama | Organolítico | Aminocetona obtenida | Rendimiento |
|----|------------------------|--------------|---|-------------|
| 1 | N-butil-ε-capro(LXV) | n-butil | $\text{Bu}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{Bu} \text{ (LXVI)}$ | 89% |
| 2 | N-butil-ε-capro(LXV) | fenil | $\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{Bu} \text{ (LXVII)}$ | 83% |

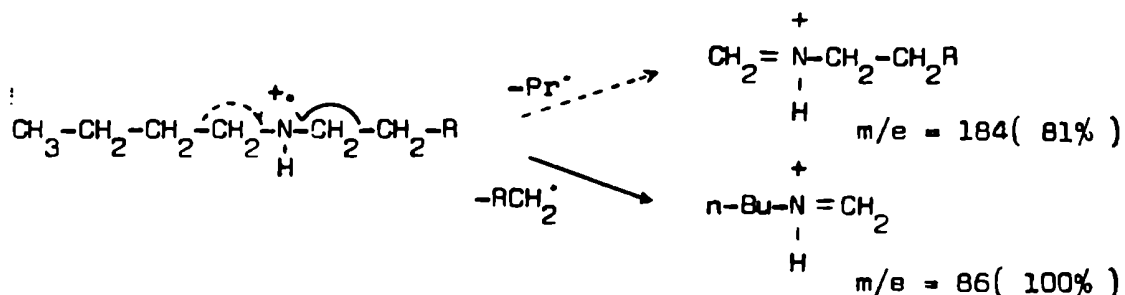
Tabla nº 6: Reacción de N-alquil-lactamas con compuestos organolíticos.



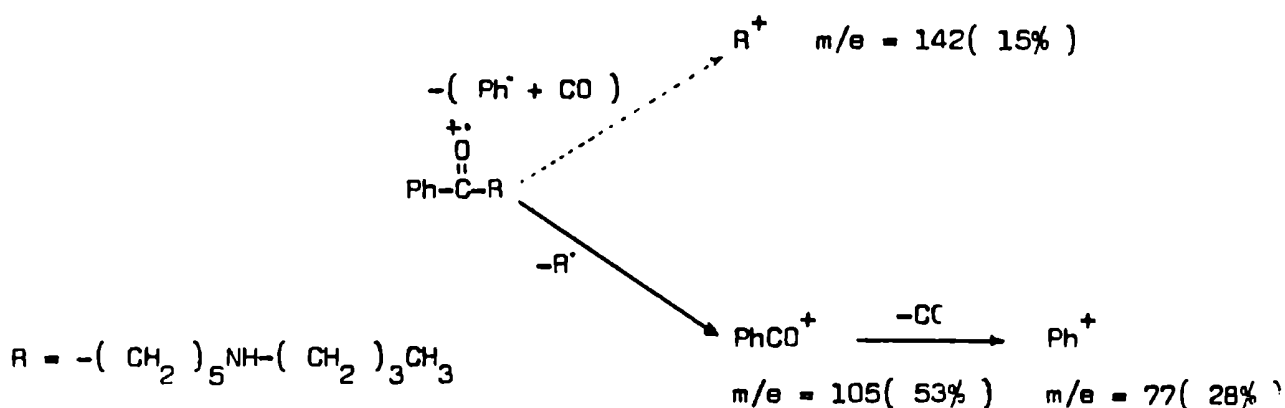
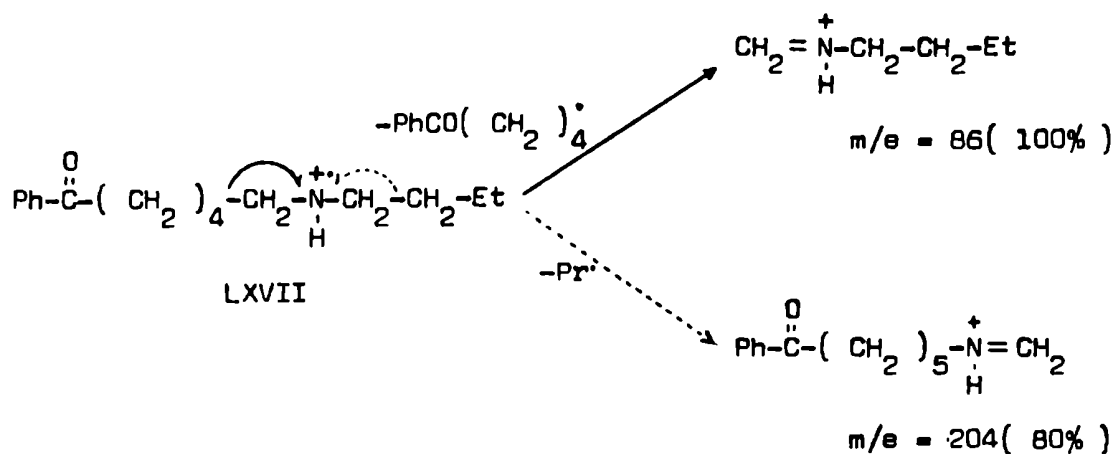
ticas aparecen como tripletes deformados por acoplamiento virtual a $\delta = 0,9$. El hidrógeno unido al nitrógeno aparece como una banda ancha a $\delta = 3,34$.

El espectro de resonancia magnética protónica de LXVII presenta las siguientes señales. Los hidrógenos orto del anillo aromático aparecen como un multiplete a $\delta = 7,89$, mientras que los hidrógenos meta y para aparecen como un multiplete a $\delta = 7,43$. El hidrógeno unido al nitrógeno aparece como una banda ancha a $\delta = 3,47$ mientras que los hidrógenos de los carbonos α al carbonilo y al nitrógeno aparecen como un multiplete a $\delta = 2,45-3,13$. El metilo terminal de la cadena alifática aparece como un triplete deformado por acoplamiento virtual, a $\delta = 0,91$.

El espectro de masa de LXVI presenta un ión molecular pequeño (2%) y predominan las rupturas que implican una ionización del átomo de nitrógeno



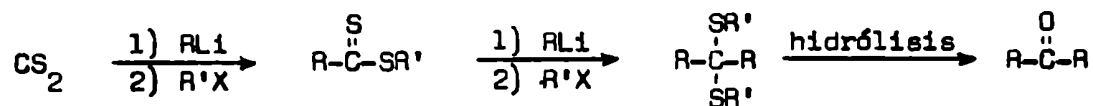
El espectro de masa de LXVII presenta un ión molecular de intensidad algo mayor (6%) pero además de las rupturas que implican una ionización del átomo de nitrógeno se observan rupturas α al grupo carbonilo.



7.- Reacción de compuestos organolíticos con ditioésteres

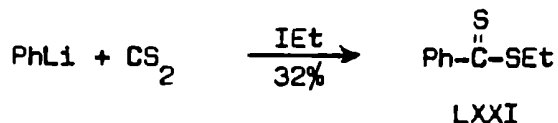
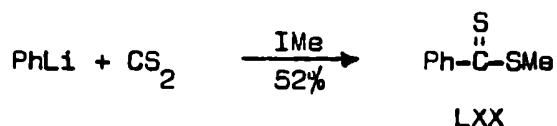
a. Resultado de la reacción

Habiendo alcanzado los resultados ya descriptos con lactonas y otros derivados de ácidos, se decidió proseguir estudiando la reactividad de los compuestos organolíticos con disulfuro de carbono. En un primer momento, se pensó en realizar dos reacciones sucesivas, sin aislar intermediarios, con la esperanza de obtener el siguiente resultado:



De esta manera, se hubiera podido transformar disulfuro de carbono y dos moléculas de organolitio, que hubieran podido ser iguales o distintas, en una cetona. Cuando se llevaron a cabo experimentos en tal sentido, usando *n*-butil-litio, se obtuvieron resultados que no fueron satisfactorios. Por ello, se decidió llevar a cabo la reacción aislando el ditioéster intermediario formado y proseguir luego con la segunda parte.

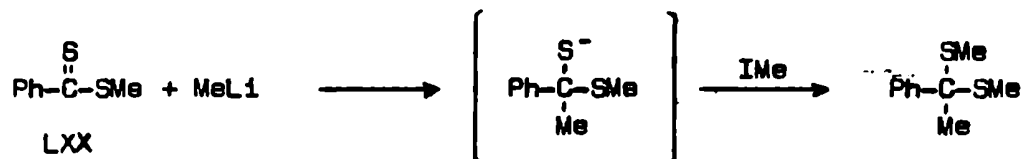
Los ditioésteres fueron preparados por reacción de los compuestos organolíticos con disulfuro de carbono y posterior metilación con ioduro de metilo o con ioduro de etilo. La reacción se realizó en éter etílico, utilizando nuevamente las mismas condiciones que las utilizadas para las reacciones con lactonas saturadas.



Los rendimientos con los cuales se obtuvieron los ditioésteres son inferiores a los indicados por Brandsma¹³¹, haciendo reaccionar disulfuro de carbono con el correspondiente reactivo de Grignard, usando tetrahidrofurano como solvente. De todos modos, dado que nuestro interés estaba centrado en la segun-

da parte de esta secuencia, no se hizo ningún intento por optimizar estos resultados.

La primer reacción llevada a cabo se hizo empleando ditiobenzoato de metilo y metil-litio, con el agregado posterior de ioduro de metilo. El producto esperado debería resultar de la siguiente reacción:



ya que, según referencias de la literatura¹³⁵, el metil-litio reacciona con las tiocetonas dando productos de C-adición.

Efectuada la reacción, se aisló con muy buen rendimiento un producto cuyas propiedades espectroscópicas no coincidían con las del producto esperado. Así, su espectro infrarrojo mostraba bandas a 1600, 1500, 730 y 690 cm^{-1} , características de compuestos aromáticos monosustituídos, mientras que su espectro de resonancia magnética protónica sólo mostraba dos singuletes a $\delta = 7,06$ y $\delta = 1,93$, en la relación 5:3. El espectro de masa de este compuesto indicaba un peso molecular de 272 en vez de 198 y la presencia de dos átomos de azufre. El pico base de este espectro aparecía a $m/e = 210$. Estos resultados permiten postular para el compuesto aislado la estructura del (Z)-1,2-dimetiltio-1,2-difeniletieno(LXXII)(página 100).

Con el objeto de analizar el comportamiento de la reacción se realizaron otros ensayos, variando la cantidad y la naturaleza del halogenuro usado.

Los resultados obtenidos, para 100 mg(0,595 mmoles) de ditiobenzoa-

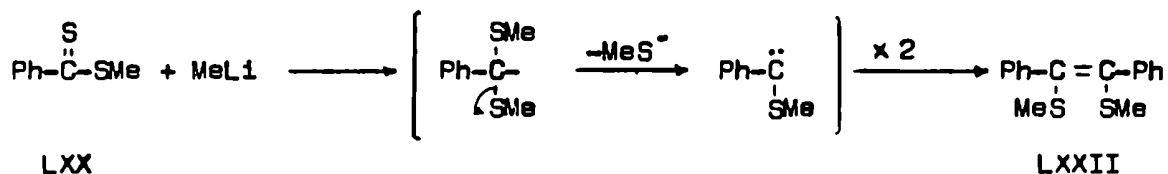
to de metilo(LXX), se resumen en la tabla nº 7. En todos los casos se aisló el mismo producto que en el ensayo original

| Nº | Mequiv. de MeLi | RX | ml de RX | t(h) | Masa obtenida(mg) | Rendimiento |
|----|-----------------|-----|----------|--------|---------------------|-------------|
| 1 | 0,9 | IMe | 1 | 2 | 80 | 99 |
| 2 | 0,9 | IEt | 1 | 12 | 79 | 98 |
| 3 | 0,6 | IEt | 2 | 12 | 79 | 98 |
| 4 | 1,5 | IEt | 2 | 12 | 79 | 98 |
| 5 | 0,9 | - | 0 | 2 | 78 | 96 |

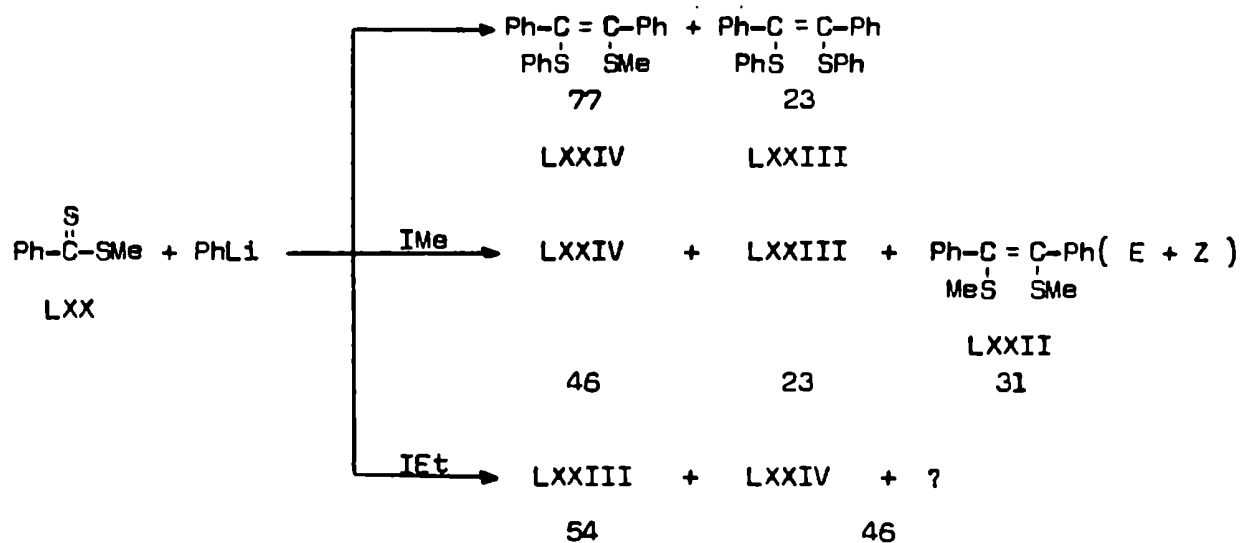
Tabla nº 7: Reacción de ditiobenzoato de metilo(LXX) con metil-litio

Del análisis de los resultados indicados en la tabla anterior, surgen las siguientes conclusiones: 1) la naturaleza del halogenuro de alquilo empleado, no afecta la identidad del producto obtenido, ya que este es el mismo cuando se usa ioduro de metilo(entrada nº 1) o ioduro de etilo(entradas 2-4); 2) más aún, en ausencia del mismo(entrada nº 5), se obtiene un resultado idéntico al anterior. Por lo tanto, para este caso, la presencia de halogenuro no es necesaria para la formación del producto de reacción y 3) la reacción ocurre normalmente cuando se utiliza una relación 1:1 metil-litio/ditiobenzoato de metilo(entrada nº 3). Este resultado excluye, para este caso, un mecanismo análogo al propuesto por Beak(página 38) para la reacción de fenil-litio con ditiobenzoato de fenilo, pues se requerirían 2 equivalentes de metil-litio.

Estos resultados pueden justificarse, a través de un mecanismo que involucre la formación de un carbeno, análogo al propuesto por Saquet¹³⁴ para la reacción de ditióésteres con reactivos de Grignard:



Cuando se hace reaccionar ditiobenzoato de metilo con fenil-litio, con o sin agregado de halogenuro de alquilo, se obtienen mezclas de productos, habiéndose podido aislar los que se indican en las siguientes ecuaciones:

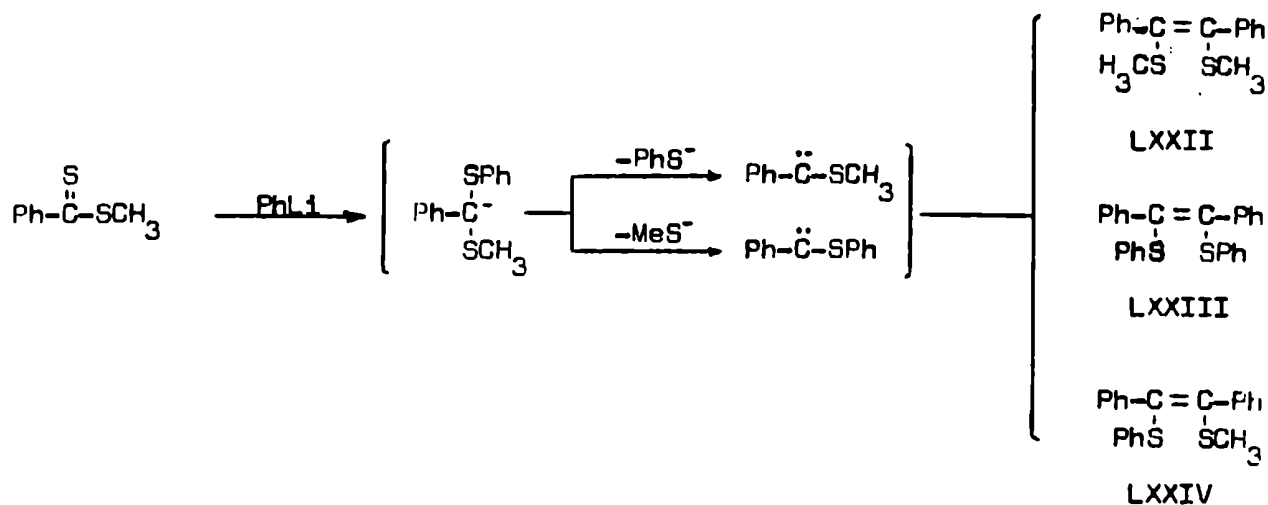


La relación entre cada uno de ellos se determinó por cromatografía en fase gaseosa.

Además de los productos indicados en cada una de las reacciones ante-

riores, se forman otros productos que no pudieron ser identificádos.

Evidentemente, la reacción es mucho más compleja cuando se usa fenil-litio que cuando se usa metil-litio, lo cual era de esperar de acuerdo al mecanismo propuesto ya que en este caso existe más de una posibilidad de combinación, como se pone de manifiesto en las siguientes ecuaciones:



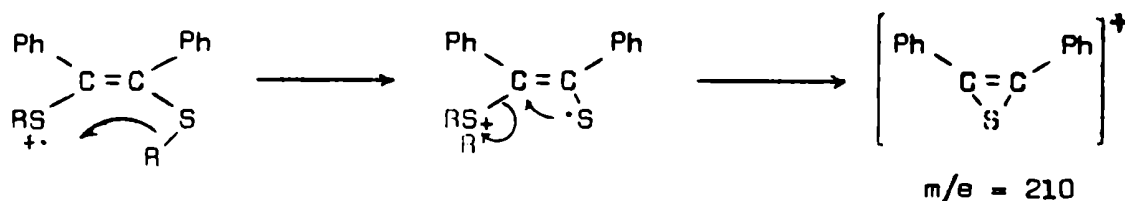
b. Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos

El espectro infrarrojo de LXXII, LXXIII y LXXIV se caracteriza por la presencia de bandas a $1590-1600 \text{ cm}^{-1}$, a $730-750 \text{ cm}^{-1}$ y a $690-705 \text{ cm}^{-1}$, que corresponden a compuestos aromáticos monosustituídos.

El espectro de resonancia magnética protónica de (Z)-1,2-dimetiltio-1,2-difeniletileno(LXXII) presenta un singulete a $\delta = 7,36$ y otro a $\delta = 1,93$ y el del (E)-1,2-dimetiltio-1,2-difeniletileno(LXXII') presenta un singulete a $\delta = 7,4$ y otro a $\delta = 1,73^{134}$.

El espectro de resonancia magnética protónica de 1-metiltio-2-feniltio-1,2-difeniletileno(LXXIV) presenta un multiplete a $\delta = 7,2$, correspondiente a los hidrógenos aromáticos y dos singuletes a $\delta = 1,77$ y $\delta = 1,9$ correspondiente a los metilos de las formas E y Z.

Los espectros de masa de los compuestos anteriores muestran un ión molecular intenso, $m/e = 272$ (65%) para LXXII, 396(100%) para LXXIII y 334 (27%) para LXXIV. Estos compuestos presentan un pico a $m/e = 210$ de intensidad 100% para LXXII y LXXIV y de intensidad 78% para LXXIII, cuya formación se puede explicar de acuerdo al siguiente mecanismo:

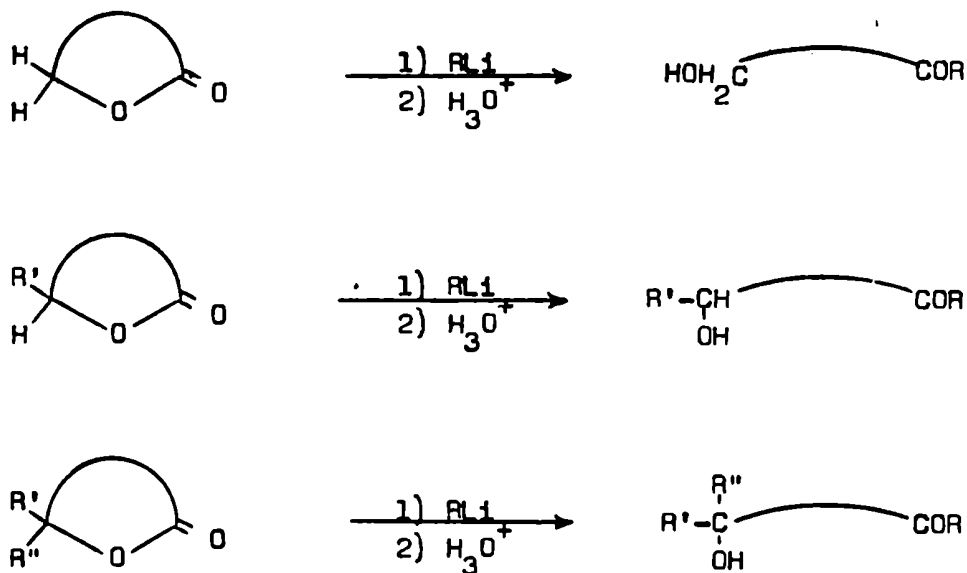


8.- Síntesis de γ - y δ -cetoácidos

a. Síntesis

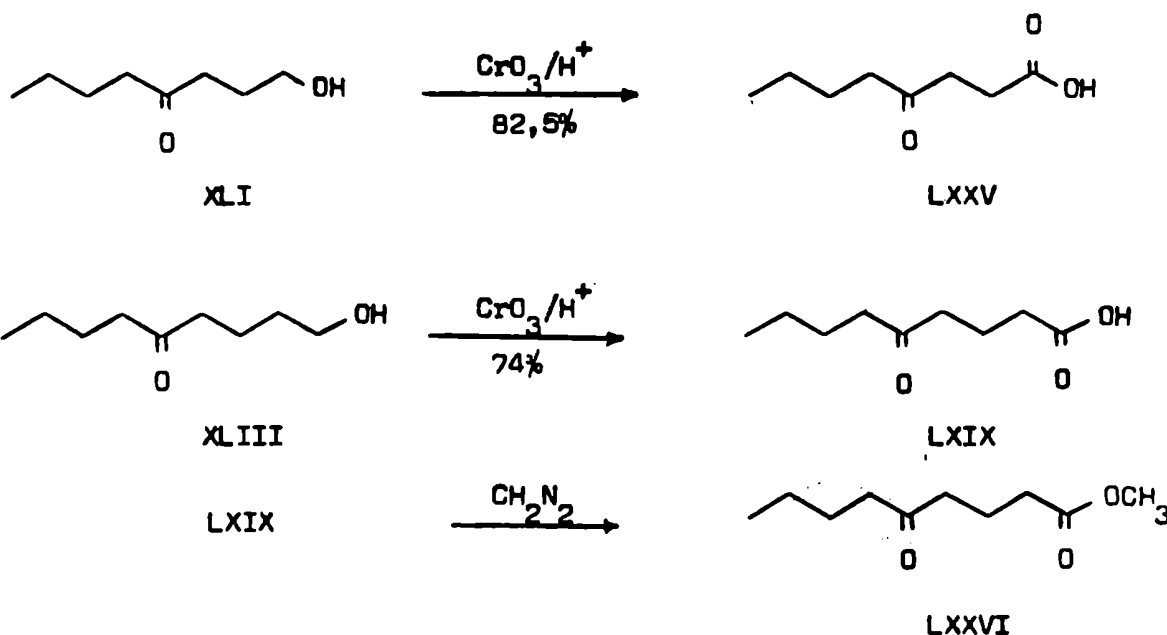
Una vez completado el estudio de la reacción de compuestos organolíticos con derivados de ácido(lactonas saturadas, lactamas y anhídridos); con disulfuro de carbono y con ditioésteres, se encaró el estudio de las posibles aplicaciones sintéticas de la reacción con lactonas saturadas. Esta reacción se caracteriza por su sencillez y por el alto rendimiento de hidroxiketona ob-

tenido. Por otra parte, se obtienen productos bifuncionales, los cuales son potencialmente útiles en síntesis orgánica. En este sentido es de hacer destacar que de acuerdo a la naturaleza de la lactona es posible obtener distintos tipos de hidroxicetonas:



Por lo tanto, eligiendo la lactona apropiada se pueden obtener hidroxicetonas con función alcohólica primaria, secundaria o terciaria. Estas últimas no fueron empleadas ulteriormente, debido a la imposibilidad de oxidar la función alcohólica.

Las γ - o δ -hidroxicetonas primarias se pueden oxidar a los correspondientes γ - o δ -cetoácidos, por tratamiento con trióxido de cromo en medio ácido, con buenos rendimientos. Por ejemplo:



Es de hacer notar que este resultado es equivalente al que se esperaba obtener mediante la reacción de un compuesto organolítico con un anhídrido(página 93), reacción que dió resultados poco satisfactorios. Por lo tanto, es posible transformar una lactona en el correspondiente cetoácido, mediante una secuencia de dos reacciones: a) reacción con un compuesto organolítico y b) oxidación con trióxido de cromo. Así, el ácido 4-ceto-octanoico(LXXV) se puede obtener partiendo de γ -butirolactona(XL) con un rendimiento total del 75% y el ácido 5-ceto-nonanoico(LXIX), partiendo de δ -valerolactona(XLII), con un rendimiento total del 65%.

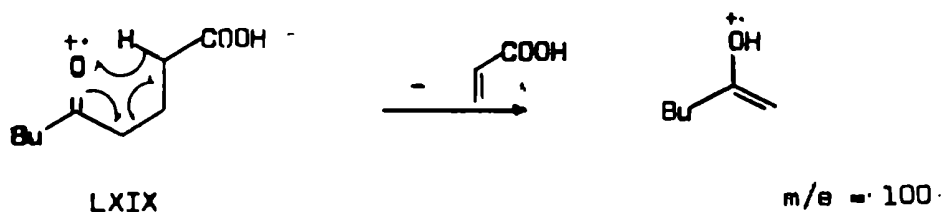
b. Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos

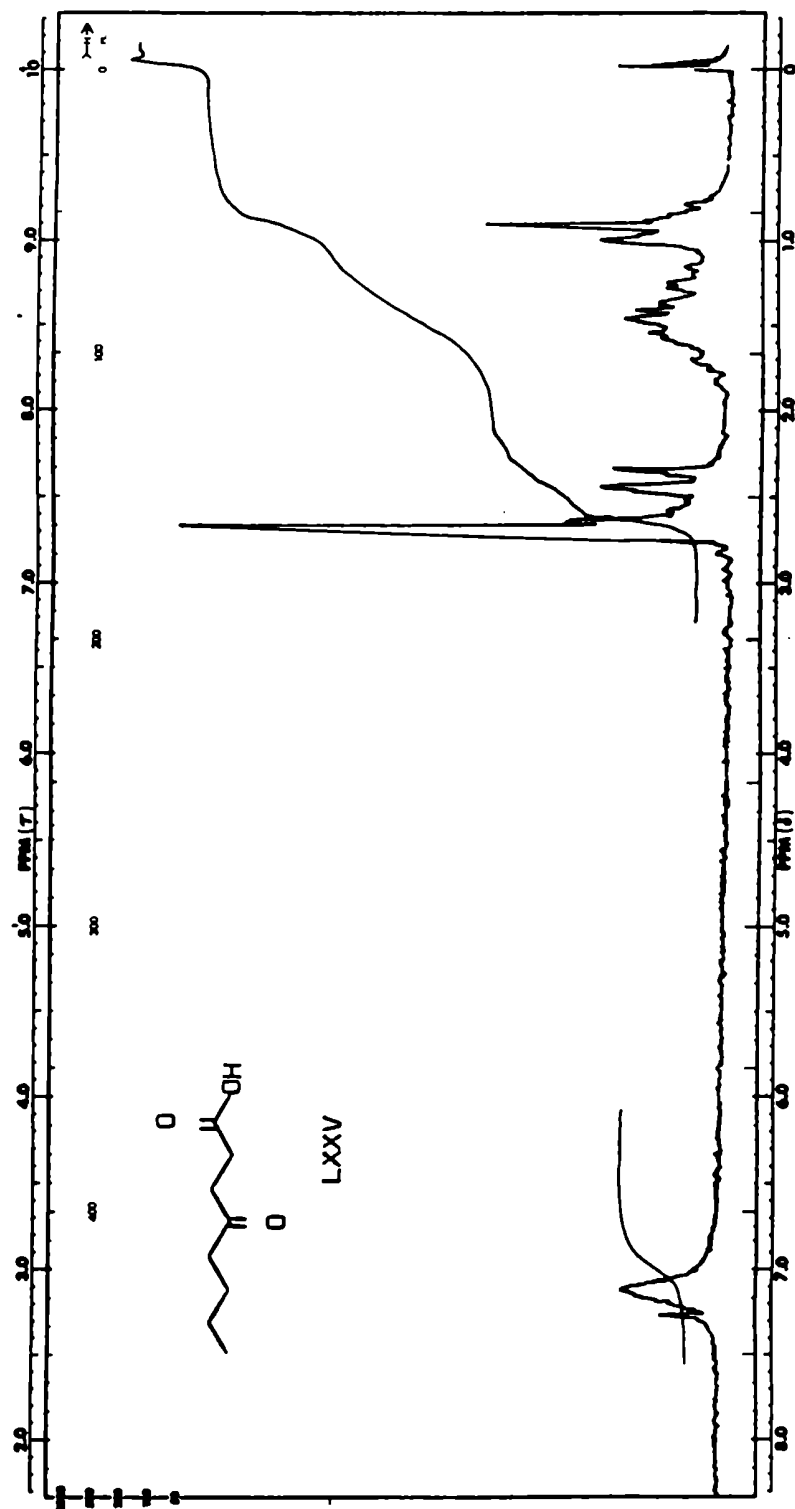
El espectro infrarrojo de estos cetoácidos(LXIX y LXXV) se caracteriza por la presencia de una banda ancha a $2400\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$, debida a la presencia del grupo carboxilo y una banda a 1700 cm^{-1} producida por la presencia de los

4100

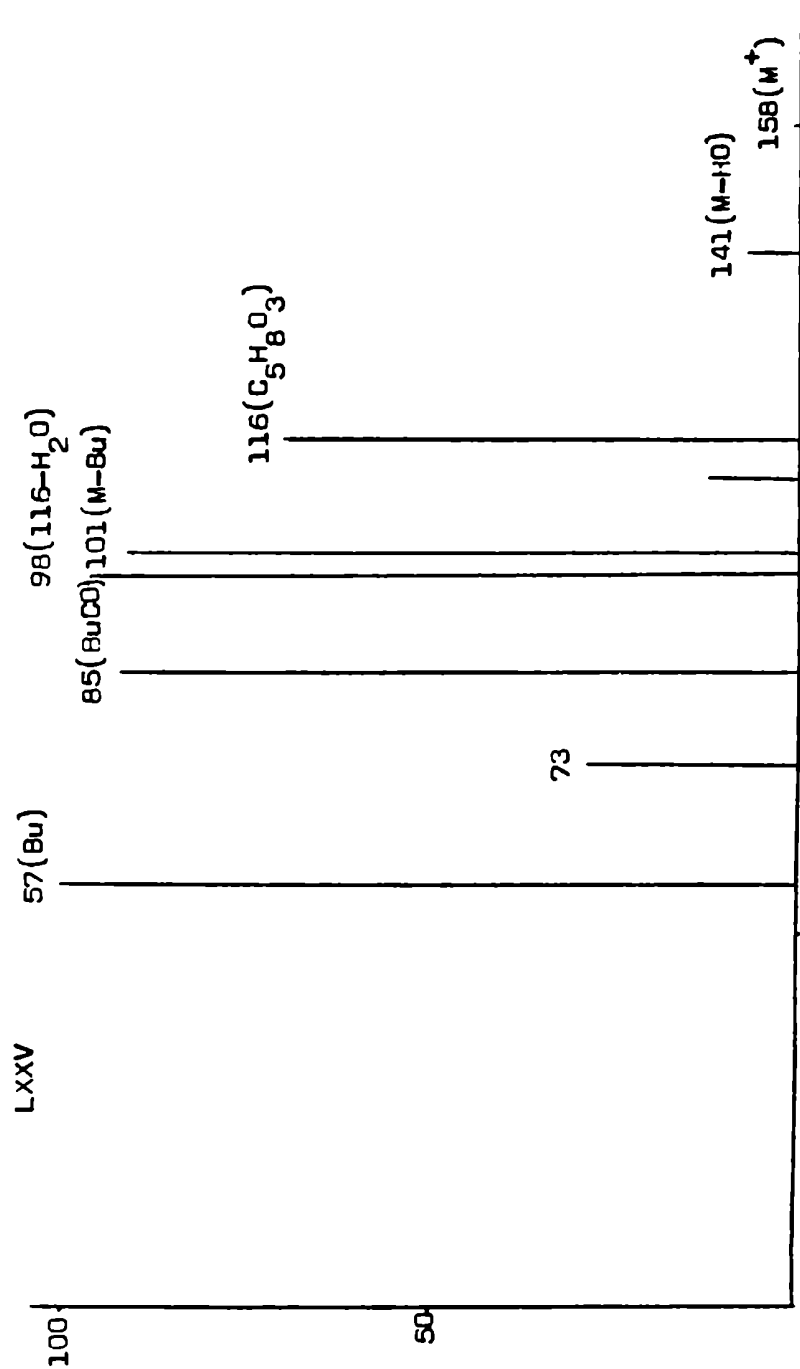
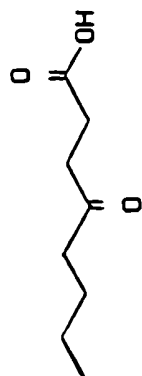


2

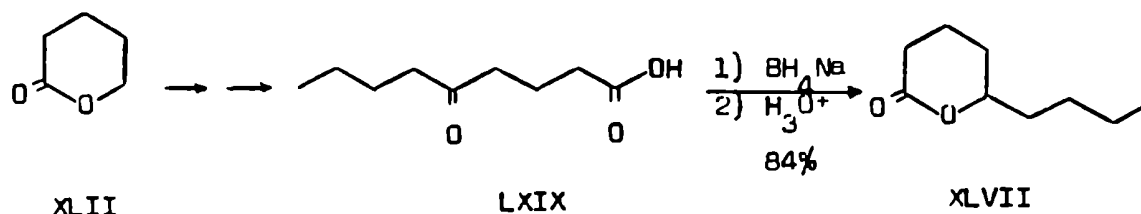




Espectro de R.M.P. del ácido 4-ceto-octanoico (LXXV).



Espectro de masa del ácido 4-ceto-octanoico (LXXV)



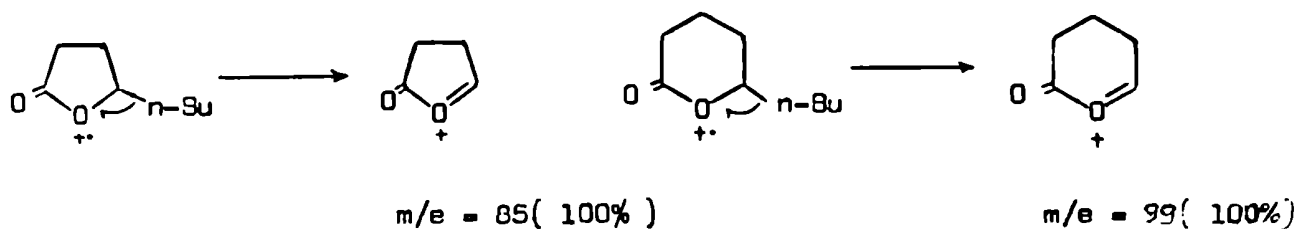
De esta manera, es posible transformar la γ -butirolactona (XL) en 5-n-butil- γ -butirolactona (XLIV), con un rendimiento total del 67% y la δ -valerolactona (XLII) en 6-n-butil- δ -valerolactona (XLVII), con un rendimiento total del 55%. Como en el caso anterior, los pasos que componen esta secuencia son de ejecución muy sencilla.

b. Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos

El espectro infrarrojo de la lactona XLIV presenta una banda a 1750 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo, mientras que la otra lactona (XLVII) presenta la misma banda 1705 cm^{-1} .

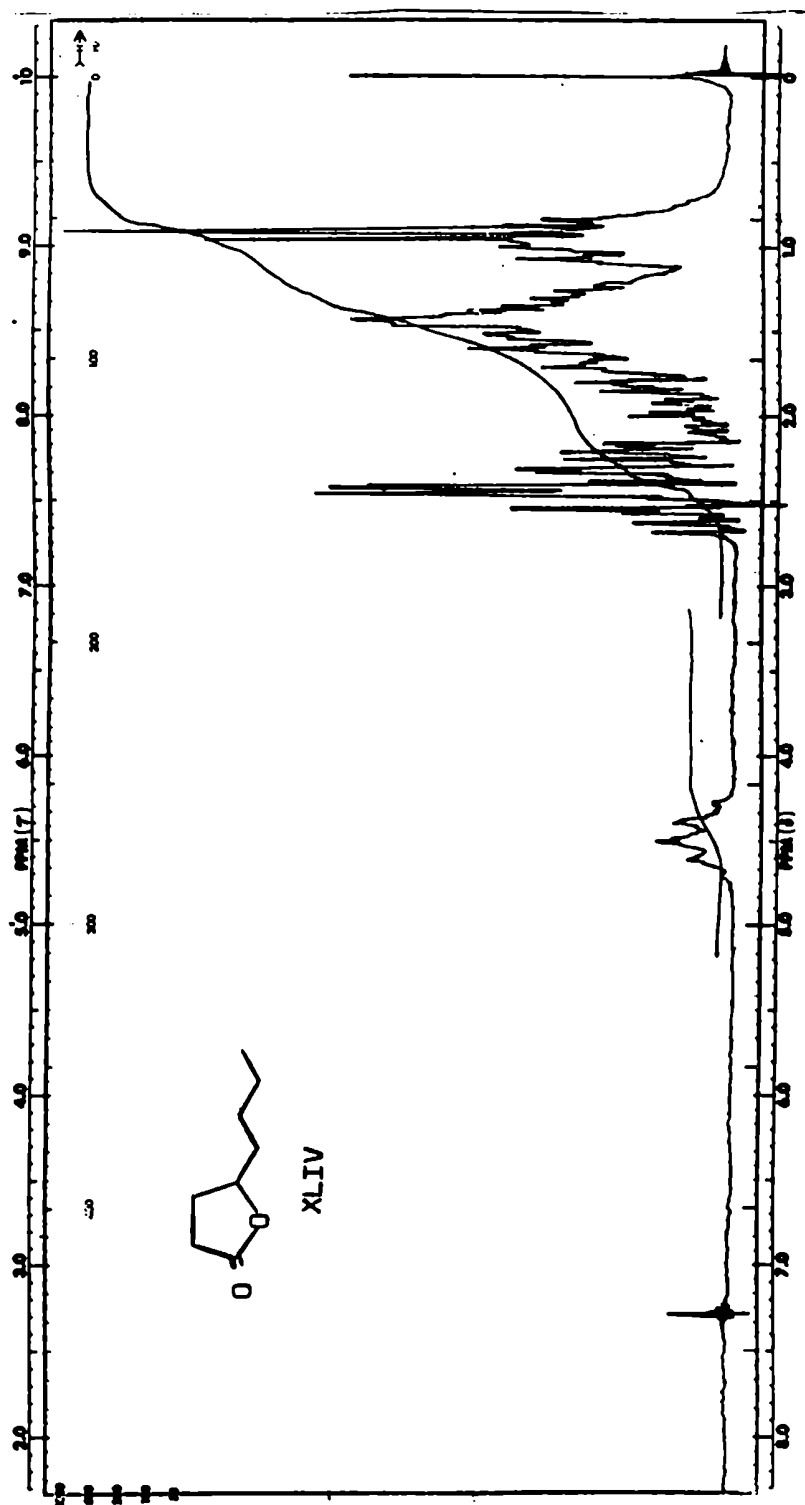
Los espectros de resonancia magnética protónica de ambas lactonas son complejos. La única señal discernible corresponde al hidrógeno del carbono α al oxígeno, el cual aparece, en ambos casos, como un multiplete a $\delta = 4,4$. El metilo de la cadena alifática aparece como un triplete deformado por acoplamiento virtual a $\delta = 0,9$.

Los espectros de masa presentan un ión molecular pequeño y el fragmento principal resulta de la pérdida de la cadena lateral, tal como se muestra en la siguiente reacción:

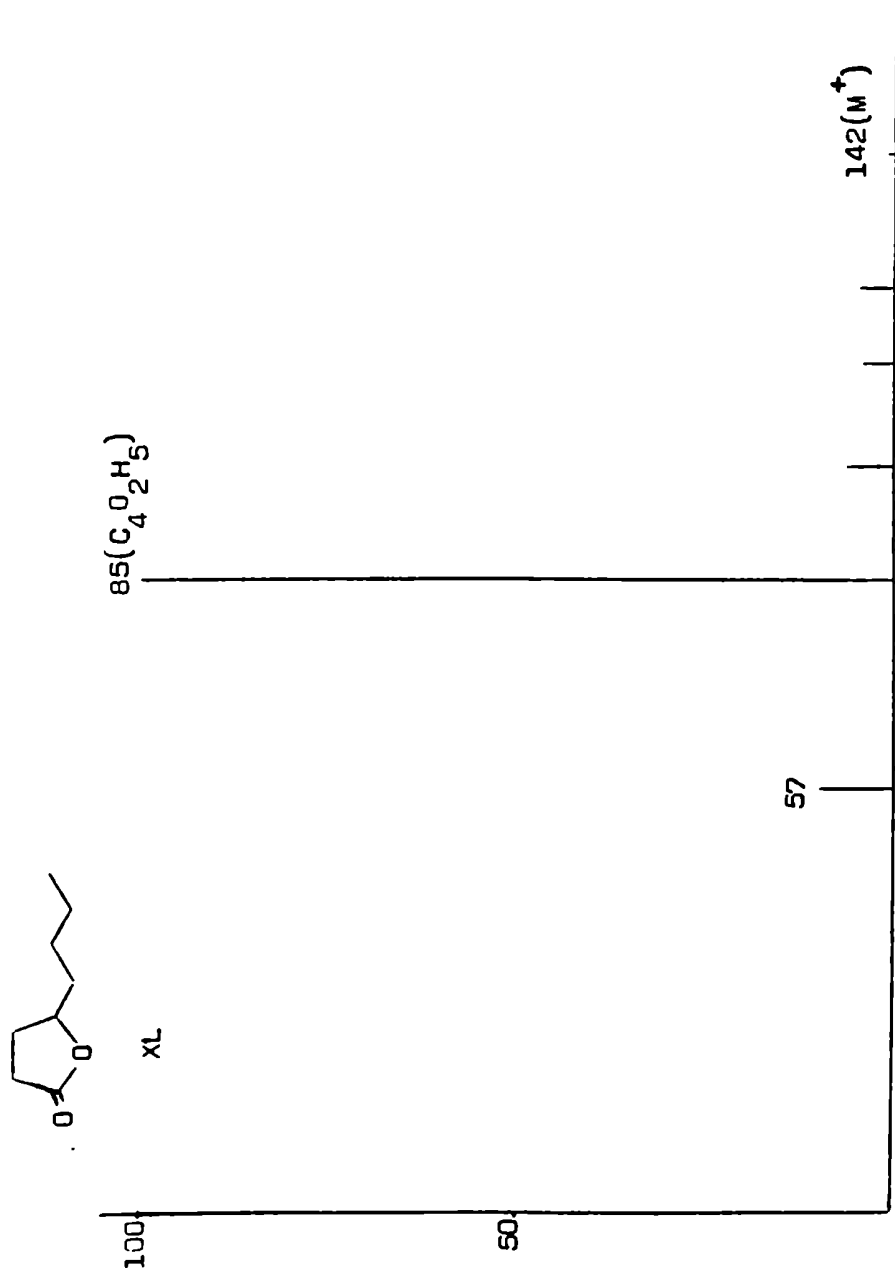


Las γ -lactonas se diferencian de las δ -lactonas por que estas últimas presentan picos a $m/e = 71$ y 70 , probablemente formados por pérdida de CO o de HCO a partir del fragmento de $m/e = 99$ respectivamente¹⁸⁵. Así, la 6-n-butil- δ -valerolactona(XLVII) presenta picos a $m/e = 71(42\%)$ y $70(27\%)$, mientras que la 5-n-butil- γ -butirolactona(XLIV) no presenta picos a esos valores de m/e .

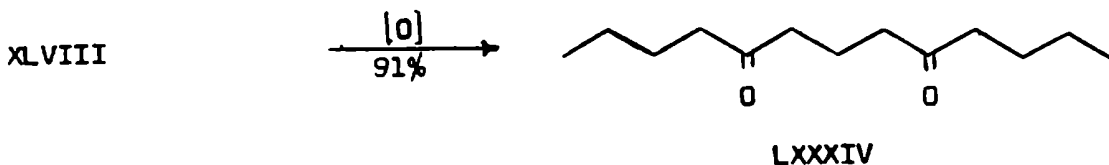
Como ilustración, se reproduce el espectro de resonancia magnética protonica y el espectro de masa de la 5-n-butil- γ -butirolactona(XLIV)(páginas 112 y 113).

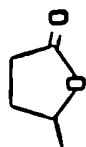
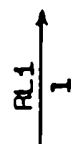
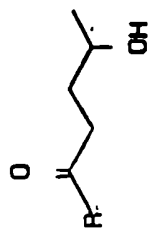
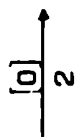
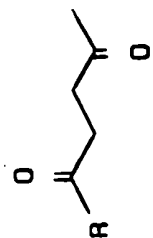


Espectro de H.M.P. de la 5-n-butyl-δ-butyrolactona (XLIV).



Espectro de masa de la 5-n-butil-2-butirolactona (XL).





XXXVII

| Nº | R | Rendimiento del paso 1 | Dicetona | Rendimiento del paso 2 | Rendimiento total |
|----|---|---------------------------|----------|---------------------------|----------------------|
|----|---|---------------------------|----------|---------------------------|----------------------|

| | | | | | |
|---|----------|-----|----------------|-----|-----|
| 1 | n-butilo | 81% | (LXXVII) | 97% | 79% |
|---|----------|-----|----------------|-----|-----|

| | | | | | |
|---|--------|-----|-----------------|-----|-----|
| 2 | fenilo | 95% | (LXXVIII) | 83% | 79% |
|---|--------|-----|-----------------|-----|-----|

| | | | | | |
|---|----------|-----|---------------|-----|-----|
| 3 | 2-furilo | 72% | (LXXIX) | 91% | 65% |
|---|----------|-----|---------------|-----|-----|

//

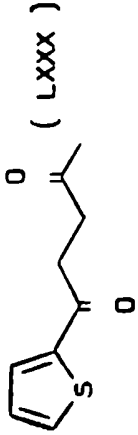
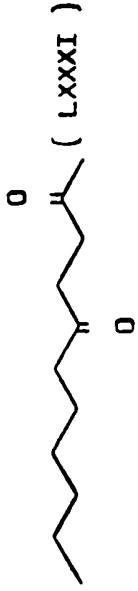
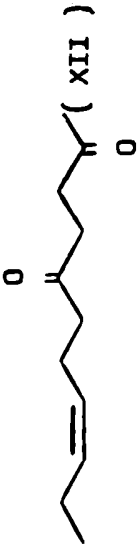
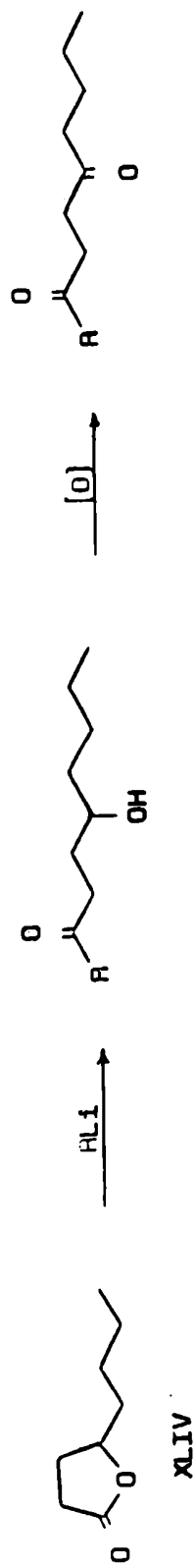
| Nº | R | Rendimiento del paso 1 | Dicetona | Rendimiento del paso 2 | Rendimiento total |
|----|----------------|---------------------------|--|---------------------------|----------------------|
| 4 | 2-tienilo | 70% |  (LXXX) | 94% | 66% |
| 5 | n-hexilo | 85% |  (LXXI) | 89% | 76% |
| 6 | (Z)-3-hexenilo | 65% |  (XII) | 94% | 61% |

Tabla nº 8: Síntesis de dicetonas a partir de γ -valerolactona(XXXVII)



Rend. de dicetona a partir de:
XLIV XL

Dicetona

Nº. R

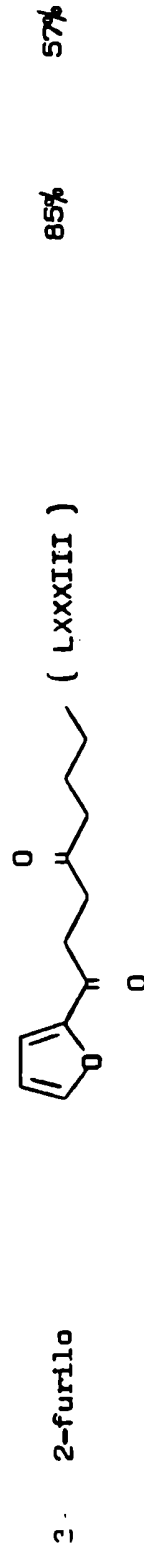
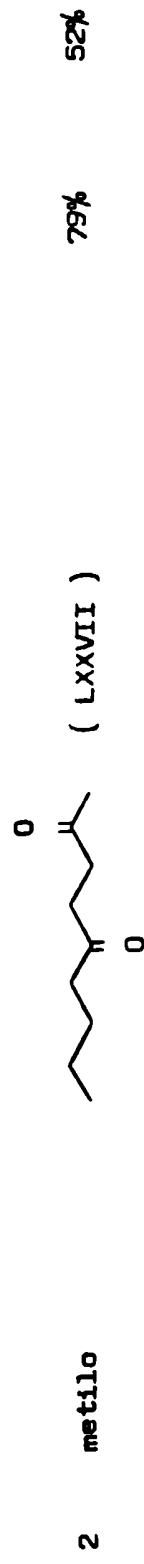
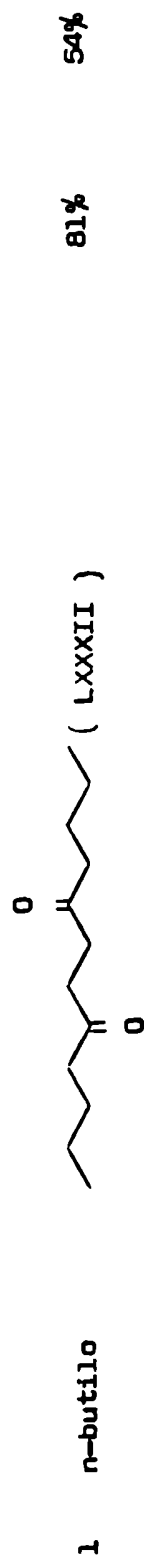


Tabla nº 9: Síntesis de dicetonas a partir de γ -butirolactona(XL)

El rendimiento de 5,9-tridecanodiona(LXXXIV), a partir de δ -valerolactona (XLII), es del 44% y a partir de 6-n-butil- δ -valerolactona(XLVII) es de 80%.

Si bien este esquema sintético consta de más etapas que otros métodos conocidos, las reacciones son fáciles de realizar, los reactivos involucrados son fácilmente accesibles y el rendimiento total es satisfactorio. El método de síntesis es aparentemente general ya que permite la preparación de dicetonas simétricas y asimétricas, pudiendo ser los sustituyentes alifáticos o arílicos.

b. Propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos

El espectro infrarrojo de las dicetonas se caracteriza por la presencia de una banda a $1690-1715\text{ cm}^{-1}$ correspondiente al carbonilo, las que poseen un resto aromático presentan además una banda a $1650-1685\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a un carbonilo unido a un anillo aromático.

Los espectros de resonancia magnética protónica de las dicetonas alifáticas se pueden interpretar fácilmente. Las 1,4-dicetonas presentan las siguientes señales: el metilo α al grupo carbonilo aparece como un singulete(XII, LXXVII y LXXXI) a $\delta = 2,17-2,18$, los metilenos que se encuentran entre los dos carbonilos aparecen como un singulete a $\delta = 2,67-2,69$, mientras que los restantes metilenos α a un grupo carbonilo aparecen como tripletes deformados por acoplamiento virtual(XII, LXXXI y LXXXII) o como tripletes($J = 7\text{ Hz}$) (LXXVII) a $\delta = 2,43 - 2,47$. Los metilos terminales de las cadenas alifáticas aparecen como tripletes deformados por acoplamiento virtual a $\delta = 0,89 - 0,9$, excepto el de la (Z)-8-undecen-2,5-diona(XII) que aparece como un tri-

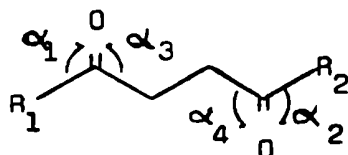
plete($J = 7 \text{ Hz}$) a $\delta = 0,94$.

En el caso de la 1,5-dicetona preparada, la 5,9-tridecanodiona(LXXXIV), se observan las siguientes señales: los cuatro metilenos α a los grupos carbonilos aparecen como un multiplete a $\delta = 2,33$, los metilos terminales de las cadenas alifáticas aparecen como tripletes deformados por acoplamiento virtual a $\delta = 0,91$. El resto de los metilenos aparece como un multiplete complejo entre $\delta = 1,07$ y $\delta = 2,12$.

Los espectros de resonancia magnética protónica de las dicetonas que poseen un resto aromático son también de fácil interpretación. El metilo α al grupo carbonilo aparece como un singulete a $\delta = 2,21-2,22$. Los metilenos α al grupo ArCO aparecen como un multiplete(LXXIX, LXXX y LXXXIII) o como un triplete($J = 6 \text{ Hz}$)(LXXVIII) a $\delta = 3,15-3,26$, mientras que los metilenos α al otro grupo carbonilo y β al grupo ArCO aparecen como un multiplete(LXXIX, LXXX y LXXXIII) o como un triplete($J = 6 \text{ Hz}$)(LXXVIII) a $\delta = 2,81-2,86$.

Los espectros de masa de las dicetonas alifáticas presentan un ión molecular pequeño($< 1\%$), mientras que las que tienen un grupo aromático muestran un ión molecular de mayor abundancia relativa.

La presencia de dos grupos carbonilos en las 1,4-dicetonas determina la existencia de 4 posibles rupturas α a dichos grupos, que se indican en el siguiente esquema:



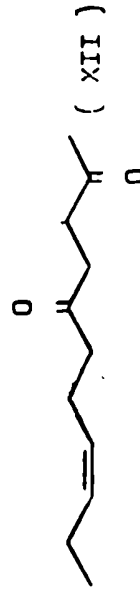
donde R₁ es el grupo más voluminoso

Los fragmentos producidos por las rupturas anteriores aparecen a los valores de m/e indicados en la tabla nº 10(páginas 121 y 122). La ruptura α_2 , donde se pierde el grupo R_2 menos voluminoso, produce picos de muy baja intensidad o directamente no se observan fragmentos correspondientes a esa ruptura. En las dicetonas simétricas los fragmentos producidos por dicha ruptura son iguales a los que se producen en la ruptura α_1 .

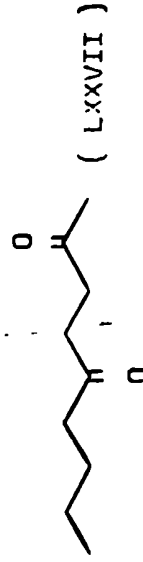
La ruptura β produce fragmentos a los siguientes valores de m/e : 114 (100%) para LXXVII; 114(62%) para LXXXI; 156(57%) para LXXXII; 166(54%) para LXXXIII y 170(7%) para LXXXIV.

Como ilustración, se reproduce el espectro de resonancia magnética protónica y el espectro de masa de la 1-(2-tienil)-1,4-pentanodiona(LXXX)(páginas 123 y 124) y de la 1-(2-furil)-1,4-octanodiona(LXXXIII)(páginas 125 y 126).

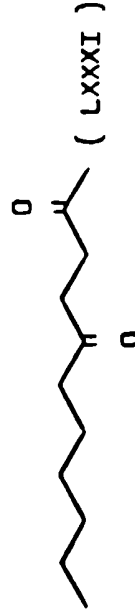
α_1 $\alpha_1 - \text{CO}$ α_3 $\alpha_3 - \text{CO}$ α_4



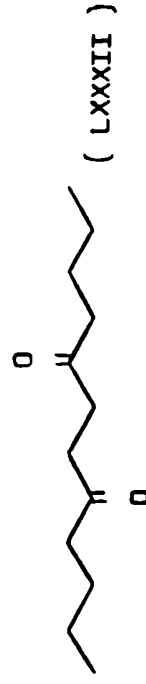
99(53%) 71(50%) 83(13%) 43(100%)



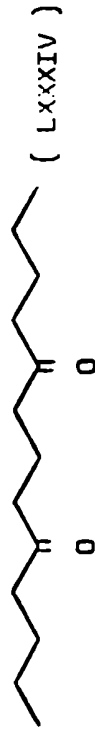
99(97%) 71(100%) 85(70%) 57(91%) 43(81%)



99(62%) 71(85%) 113(22%) 85(26%) 43(100%)



141(73%) 113(39%) 85(95%) 57(100%) 85(95%)



127(25%) 85(100%) 57(98%) 85(100%)

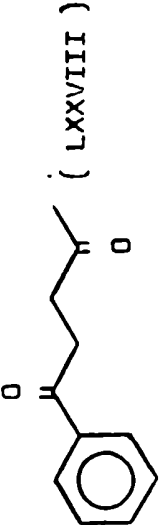
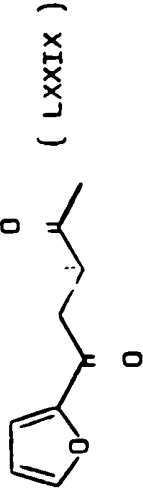
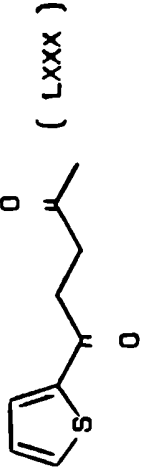
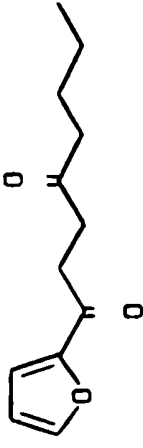
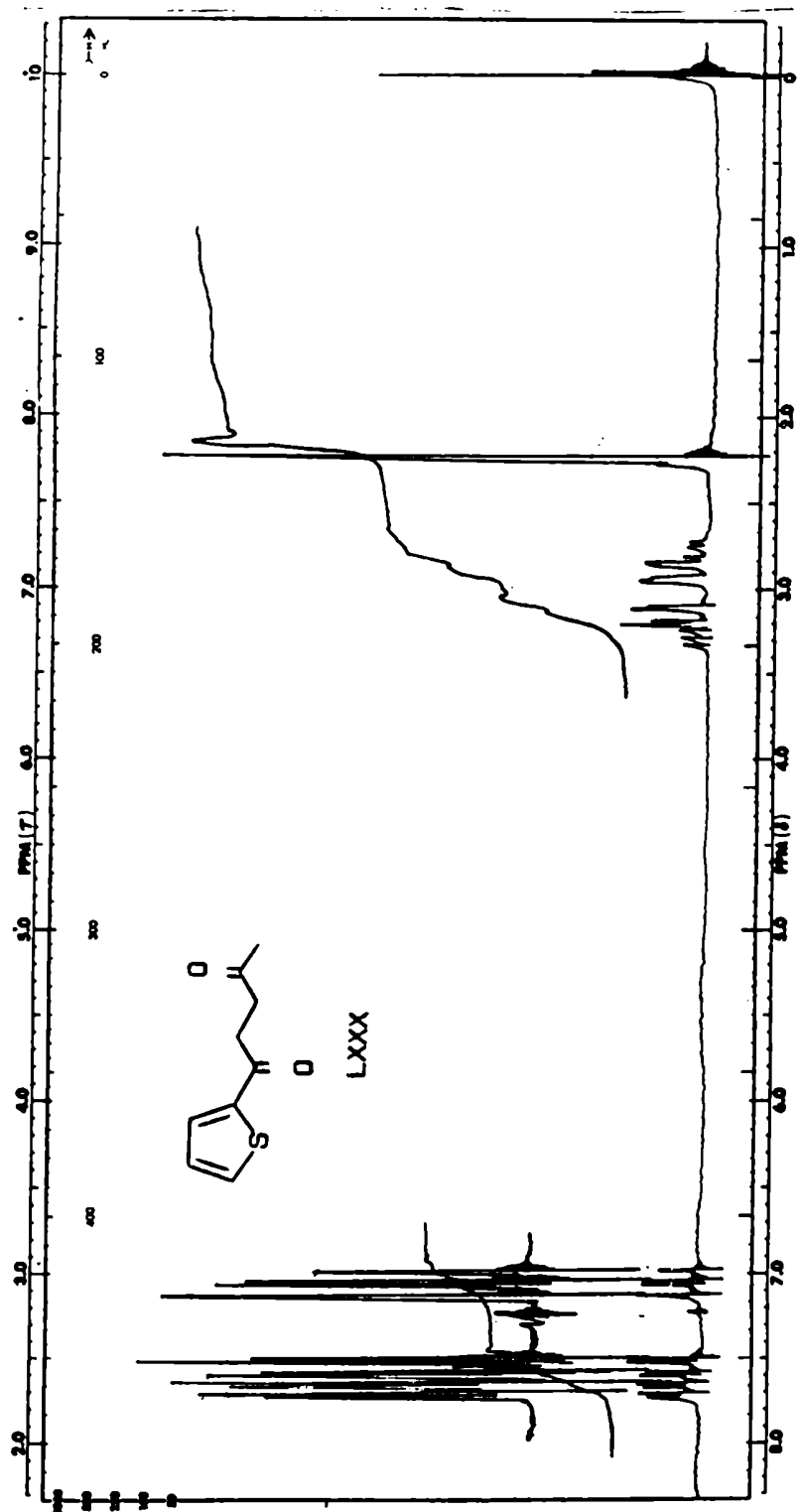
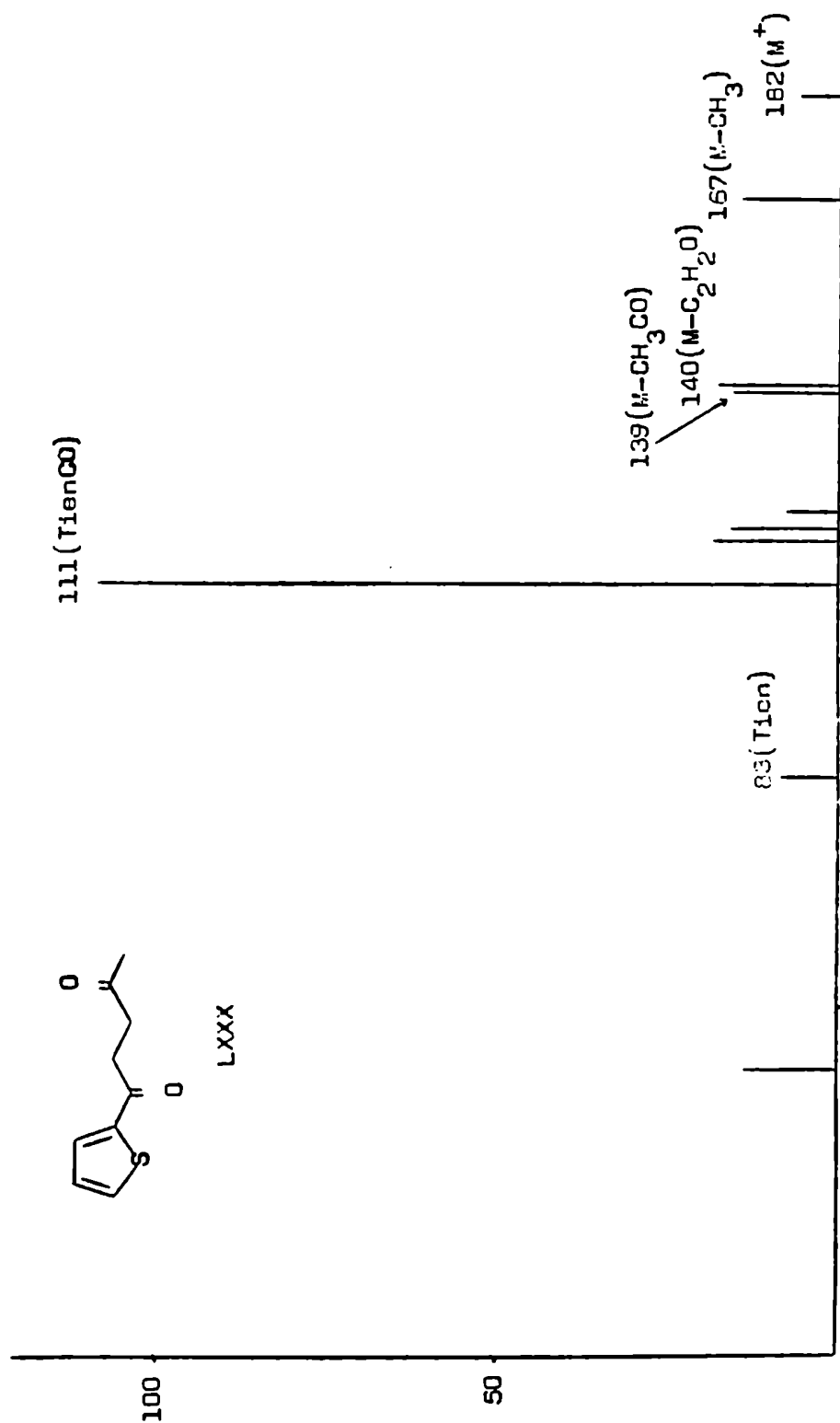
| α_1 | $\alpha_1 - CO$ | α_3 | $\alpha_3 - CO$ | α_4 |
|---|------------------------|-------------|-----------------|------------|
|  | | | | |
| | | 105(100%) | 77(85%) | 43(43%) |
|  | | | | |
| | 71(13%) | 95(100%) | 67(17%) | 43(35%) |
|  | | | | |
| | | 111(100%) | 83(8%) | |
|  | | | | |
| | (LXXXIII) 141(22%) | 95(100%) | 67(12%) | 85(26%) |

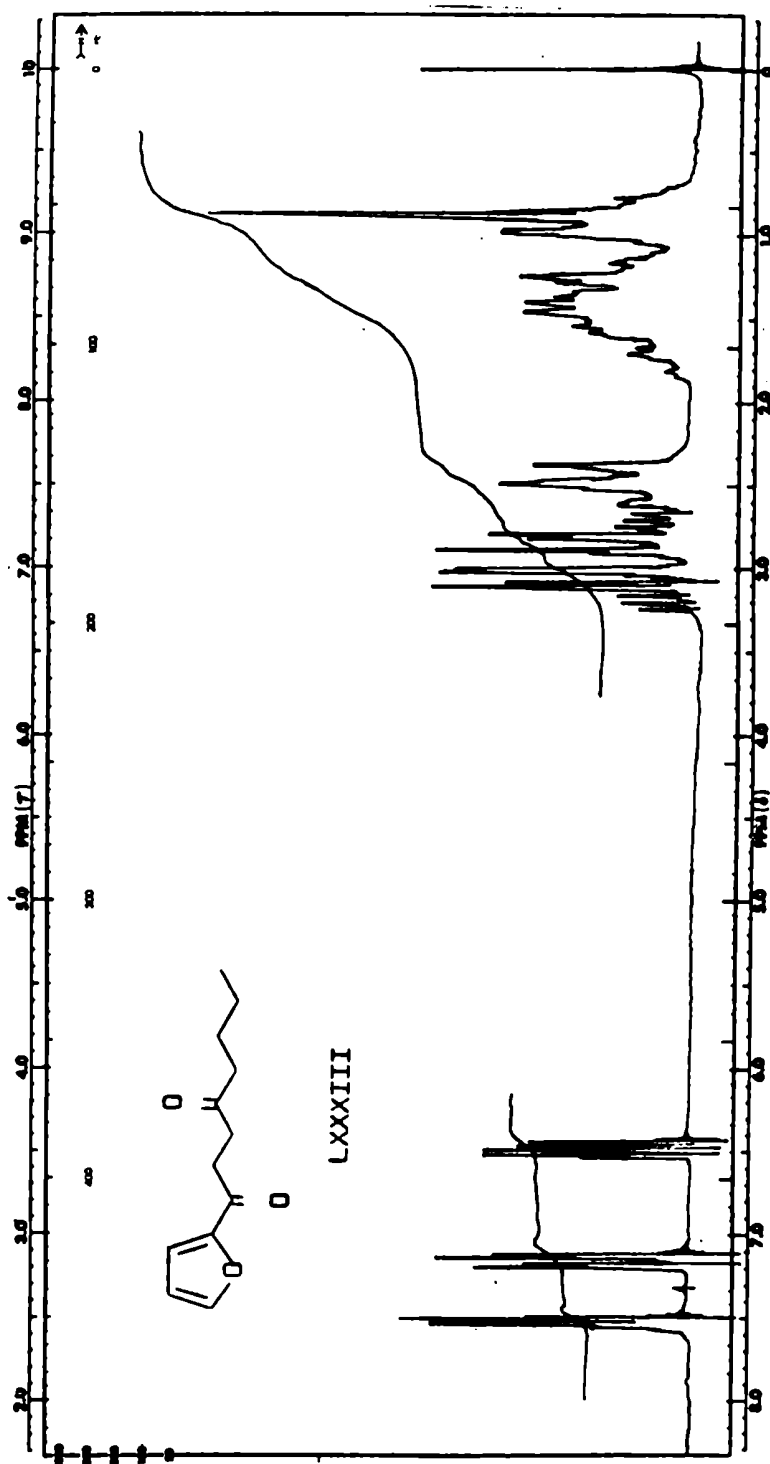
Tabla n° 10: Fragmentos producidos por rupturas α a los grupos carbonilo, en los espectros de masa de las dicetonas obtenidas.



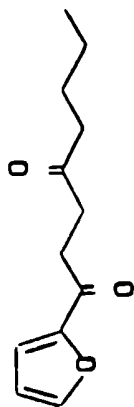
Espectro de R.M.P. de la 1-(2-tienil)-1,4-pentanodiona(LXXX).



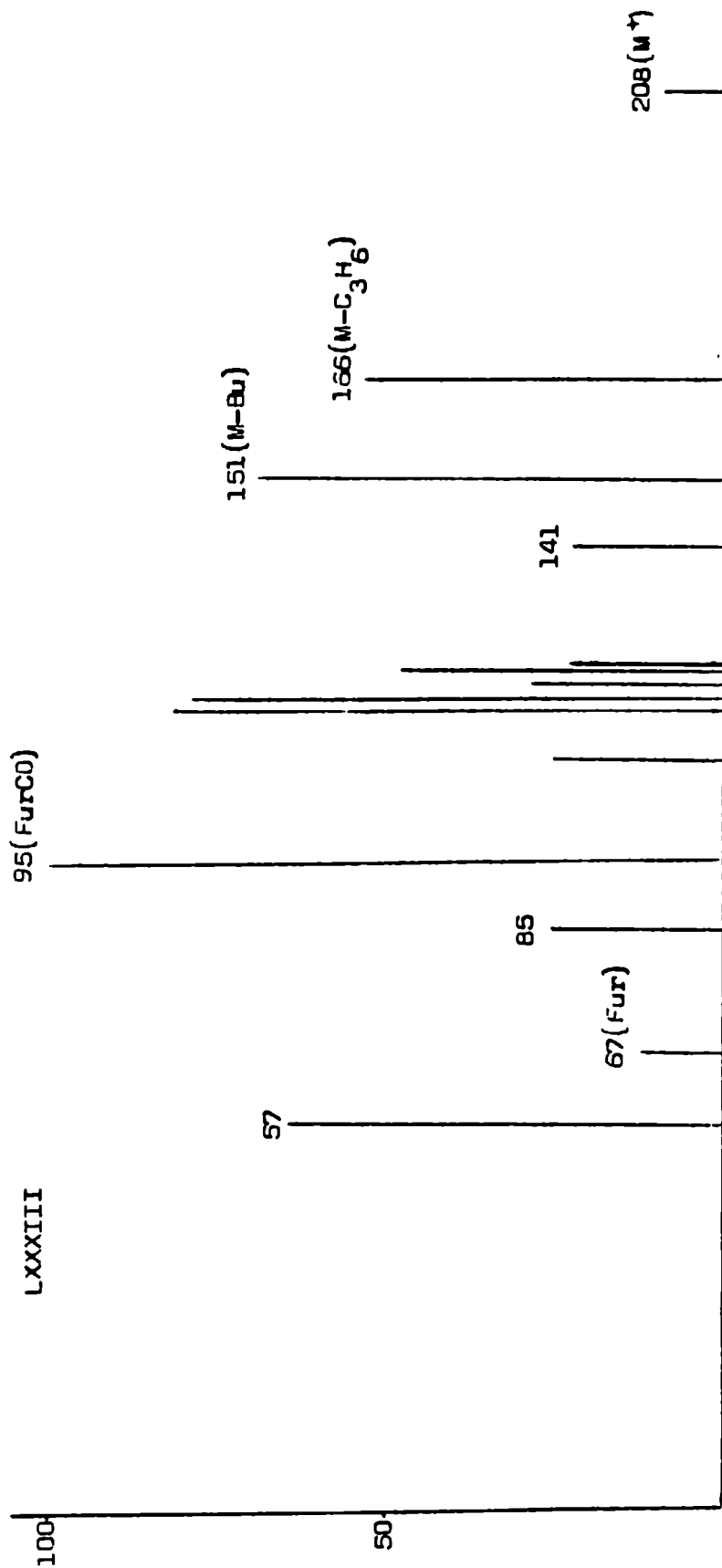
Espectro de masa de la 1-(2-tienil)-1,4-pentanodiona(LXXX).



Espectro de H.M.P. de la 1-(2-furil)-1,4-octanodiona (LXXXIII).



LXXXIII



Espectro de masa de la 1-(2-furil)-1,4-octanodiona (LXXXIII).

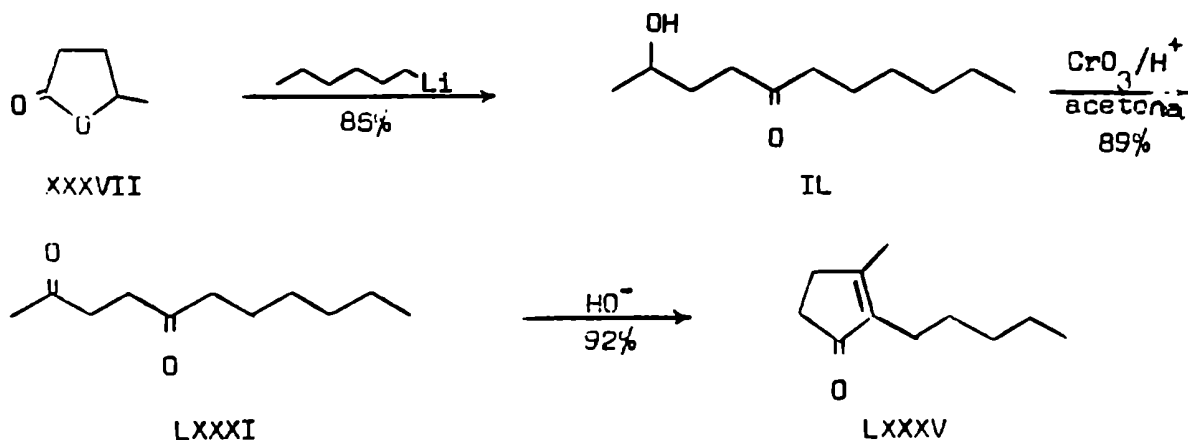
11.- Su aplicación en la síntesis de productos naturales

a. Síntesis

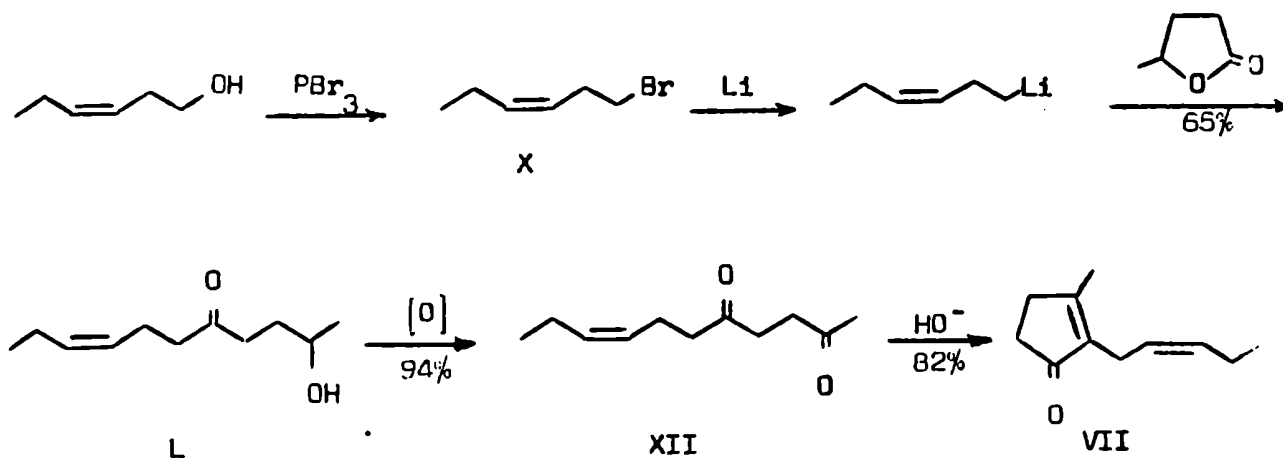
Como se vió en el Capítulo 1, las 1,4-dicetonas son compuestos muy útiles en síntesis orgánica, por su uso como precursores de ciclopentenonas y furanos.

Para poner de manifiesto la utilidad sintética de las reacciones antes descriptas, se decidió hacer uso de las mismas para sintetizar la dihidrojasmona(LXXXV) y la cis-jasmona(VII).

La primera de ellas se preparó a partir de δ -valerolactona(XXXVII), mediante una secuencia de tres reacciones y un rendimiento global del 76%.



Para la síntesis de la cis-jasmona(VII), se usó como materia prima el cis-3-hexenol, sustancia comercial, la cual fue transformada en el cis-1-bromo-3-hexeno(X), siguiendo un proceso descrito en la literatura¹⁶⁰. A partir de este último se preparó el reactivo organolítico, a partir del cual se siguió la secuencia habitual, modificando únicamente el reactivo utilizado para realizar la oxidación de la hidroxiketona, para evitar isomerizaciones del doble enlace, usándose en esta oportunidad clorocromato de piridonio en presencia de acetato de sodio¹⁸⁶. El rendimiento total con que se obtuvo la cis-jasmona (VII), a partir de δ -valerolactona(XXXVII), fue del 50%, según la siguiente serie de reacciones:



Comparando esta secuencia con las descritas en la parte de antecedentes(páginas 48-55), se pone de manifiesto que el número de pasos usados para su síntesis es muy breve, las reacciones son de ejecución sencilla, el rendimiento total es satisfactorio y los productos necesarios, δ -valerolactona 3-cis-hexenol, son de fácil acceso.

Propiedades espectroscópicas

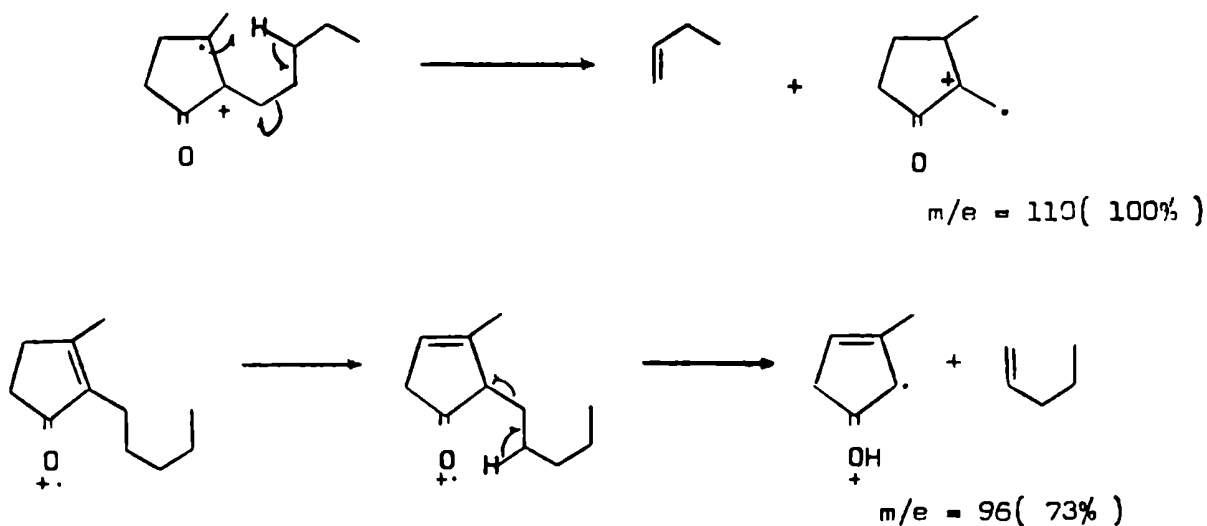
El espectro infrarrojo de la dihidrojasmona(LXXXV) presenta una banda a 1675 cm^{-1} y una banda a 1635 cm^{-1} , debidas a la presencia de un carbonilo α,β -no saturado. Análogamente, el espectro infrarrojo de la cis-jasmona(VII) presenta una banda a 1680 cm^{-1} y una banda a 1645 cm^{-1} , debidas a la presencia de un carbonilo α,β -no saturado. No presenta banda a 968 cm^{-1} , característica de la trans-jasmona(VIII).

El espectro de resonancia magnética protónica de la dihidrojasmona (LXXXV) presenta las siguientes señales: los metilenos α al carbonilo o al doble enlace aparecen como un multiplete a $\delta = 2,13-2,67$, en tanto que el metilo alílico aparece como un singulete a $\delta = 2,03$ y el metilo de la cadena lateral aparece como un triplete deformado por acoplamiento virtual a $\delta = 0,87$. El resto de los metilenos aparecen como un multiplete, a $\delta = 1,08-1,65$.

El espectro de resonancia magnética protónica de la cis-jasmona(VII) presenta las siguientes señales: los hidrógenos vinílicos aparecen como un multiplete a $\delta = 5,27$, en tanto que el metileno alílico a ambos dobles enlaces aparece como un doblete($J = 6\text{ Hz}$) a $\delta = 2,98$, mientras que los metilenos restantes aparecen como un multiplete a $\delta = 1,72-2,68$. El metilo alílico aparece como un singulete a $\delta = 2,07$ y el metilo de la cadena lateral aparece como un triplete($J = 8\text{ Hz}$) a $\delta = 0,98$.

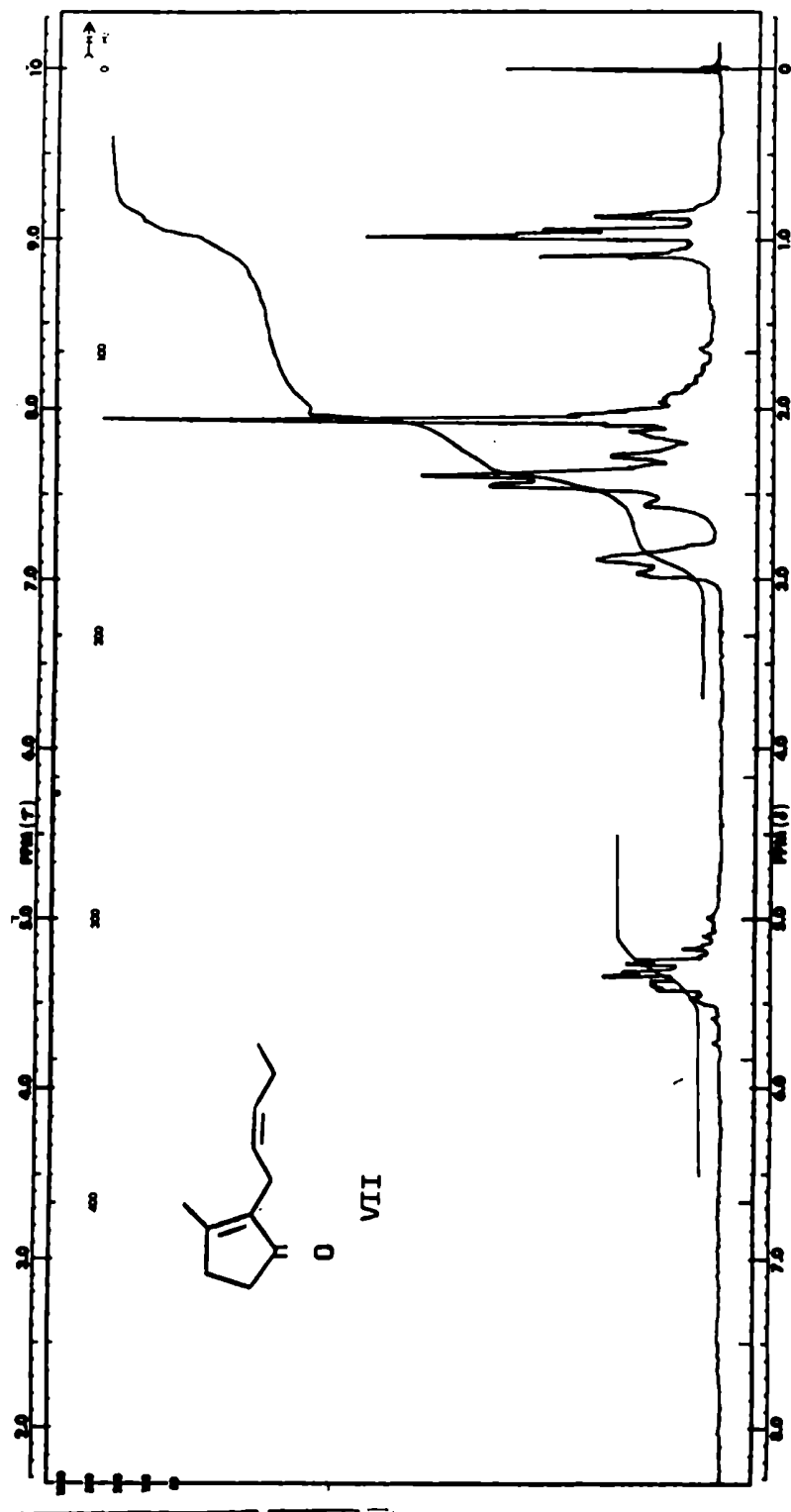
El espectro de masa de la dihidrojasmona(LXXXV) presenta un ión molecular de alta abundancia relativa a $m/e = 166$ (17%) y fragmentos correspondientes a la pérdida de metilo, $m/e = 151$ (64%), de etilo, $m/e = 137$ (27%) y de

propilo, $m/e = 123$ (25%). El pico base corresponde a la pérdida de C_4H_8 , $m/e = 110$ (100%), mientras que el pico producido por la pérdida de C_5H_{10} , $m/e = 96$ tiene una abundancia relativa del 73%. Estos picos pueden producirse de acuerdo a los siguientes reordenamientos:

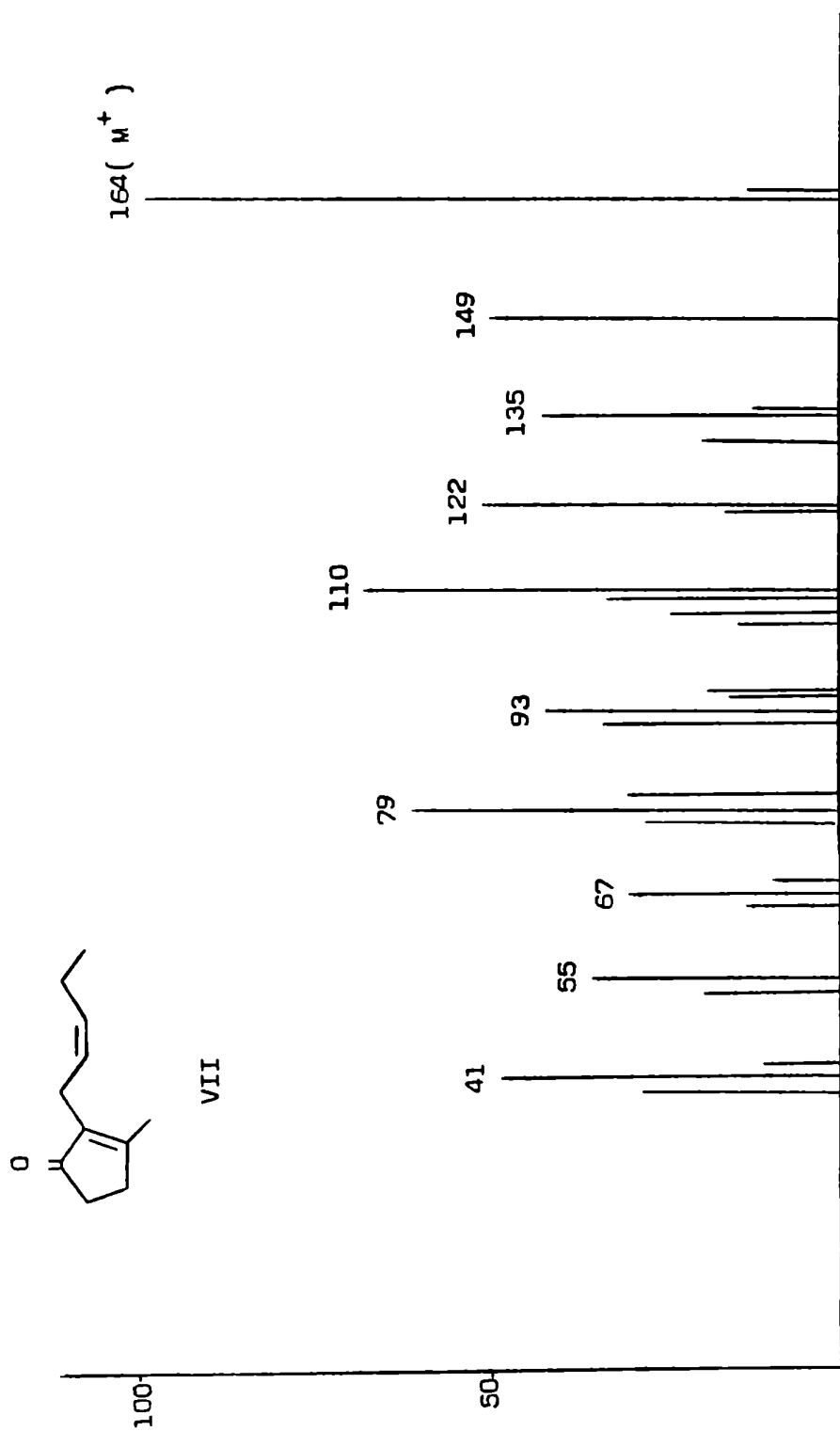


El espectro de masa de la cis-jasmona(VII) es similar al descrito en la literatura¹⁸⁷. Los picos principales aparecen a $m/e = 164$ (100%) correspondiente al ión molecular, 149(51%) producido por la pérdida de metilo, 135 (43%) producido por la pérdida de etilo, 110(69%) producido por la pérdida de C_4H_6 y 79(62%) correspondiente al fragmento $C_5H_3O^+$.

Como ilustración, se reproduce el espectro de resonancia magnética protónica y el espectro de masa de la cis-jasmona(VII)(páginas 131 y 132).



Espectro de R.M.F. de la cis-jasmona (VII).



Espectro de masa de la cis-jasmona (VII).

12.- Conclusión

Se determinó que la reacción entre un compuesto organolítico y una lactona saturada se puede controlar fácilmente de modo de obtener con muy buenos rendimientos las correspondientes hidroxicetonas. Lo anterior es válido para compuestos alquil líticos y aril líticos y para lactonas de naturaleza diversa en lo que respecta al tamaño del ciclo y a la naturaleza primaria, secundaria o terciaria del átomo de carbono unido al átomo de oxígeno. Se determinó que en condiciones similares el reactivo de Grignard no da resultados satisfactorios ya que no se produce reacción o bien se obtienen mezclas de la hidroxicetona y el diol correspondiente.

Vistos los resultados satisfactorios obtenidos con las lactonas, se estudió el comportamiento de los compuestos organolíticos frente a otros derivados de ácido. Se observó así que la reacción con los anhídridos no da resultados satisfactorios, en tanto que las lactamas dan lugar a las correspondientes cetoaminas con buenos rendimientos. Es de hacer destacar que ya existían antecedentes de esta reacción en la literatura.

Por último se estudió la reacción de compuestos organolíticos con disulfuro de carbono y ditioésteres. El disulfuro de carbono dió lugar a los ditioésteres correspondientes, con un rendimiento inferior al que se obtiene cuando se usan reactivos de Grignard equivalentes. Por otra parte, los ditioésteres reaccionan de una manera imprevista, dando resultados análogos a los obtenidos cuando se utilizan reactivos de Grignard.

De las reacciones anteriores, dada su simplicidad y los altos rendimientos obtenidos, se decidió estudiar la posible aplicación en síntesis de la reac-

ción de los compuestos organolíticos con las lactonas saturadas. Se diseñó así una secuencia que permite la síntesis de cetoácidos, de lactonas saturadas sustituidas y de 1,4- y 1,5-dicetonas. Estas últimas pueden ser simétricas o asimétricas y pueden contener restos alquílicos o arílicos. También fueron aplicadas estas reacciones para la síntesis de 1-(2-furil)-4-hidroxi-1-pentanona (LII), isómero del 4-ipomeanol(LV), tóxico aislado de Ipomoea batatas y de una sustancia de gran interés en perfumería, como es la cis-jasmone(VII).

CAPITULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

Indice de compuestos

| | |
|---|-----|
| cis-Jasmona(VII) | 177 |
| (Z)-8-Undecen-2,5-diona(XII) | 176 |
| α -Amirina(XXXII) | 166 |
| α -Amirona(XXXIII) | 167 |
| 4-Oxa-A-homours-12-en-3-ona(XXXIV) | 167 |
| 3-Metil-4-hidroxi-3,4-seours-12-en-3-ona(XXXV) | 169 |
| 3-Butil-4-hidroxi-3,4-seours-12-en-3-ona(XXXVI) | 169 |
| 2-Hidroxi-5-nonanona(XXXVIII) | 143 |
| 5-n-Butil-2,5-nonanodiol(XXXIX) | 144 |
| 1-Hidroxi-4-octanona(XLI) | 147 |
| 1-Hidroxi-5-nonanona(XLIII) | 151 |
| 5-n-Butil- δ -butirolactona(XLIV) | 149 |
| 5-Hidroxi-2-nonanona(XLV) | 149 |
| 8-Hidroxi-5-dodecanona(XLVI) | 150 |
| 6-n-Butil- δ -valerolactona(XLVII) | 155 |
| 9-Hidroxi-5-tridecanona(XLVIII) | 155 |
| 2-Hidroxi-5-undecanona(IL) | 173 |
| (Z)-2-Hidroxi-8-undecen-5-ona(L) | 175 |
| 4-Hidroxi-valerofenona(LI) | 156 |
| 1-(2-Furil)-4-hidroxi-1-pentanona(LII) | 160 |
| 1-(2-Furil)-4-hidroxi-1-octanona(LIII) | 159 |
| 1-(2-Tienil)-4-hidroxi-1-pentanona(LIV) | 161 |

| | |
|---|-----|
| Base de Mannich(LXI) | 163 |
| 1-Tiofenil-5-acetoxi-2-hexanona(LXII) | 164 |
| N-Butil-1-amino-6-decanona(LXVI) | 170 |
| N-Butil-6-amino-1-fenil-1-hexanona(LXVII) | 171 |
| Acido 5-oxo-nonanoico(LXIX) | 152 |
| Ditiobenzoato de metilo(LXX) | 177 |
| Ditiobenzoato de etilo(LXXI) | 178 |
| (Z)-1,2-Dimetiltio-1,2-difeniletileno(LXXII) | 179 |
| 1,2-Difeniltio-1,2-difeniletileno(LXXIII) | 181 |
| 1-Feniltio-2-metiltio-1,2-difeniletileno(LXXIV) | 181 |
| Acido 4-oxo-octanoico(LXXV) | 148 |
| Ester metílico del ácido 5-oxo-nonanoico(LXXVI) | 153 |
| 2,5-Nonanodiona(LXXVII) | 145 |
| 1-Fenil-1,4-pentanodiona(LXXVIII) | 157 |
| 1-(2-Furil)-1,4-pentanodiona(LXXIX) | 161 |
| 1-(2-Tienil)-1,4-pentanodiona(LXXX) | 163 |
| 2,5-Undecanodiona(LXXXI) | 174 |
| 5,8-Dodecanodiona(LXXXII) | 150 |
| 1-(2-Furil)-1,4-octanodiona(LXXXIII) | 159 |
| 5,9-Tridecanodiona(LXXXIV) | 155 |
| Dihidrojaamona(LXXXV) | 174 |
| 3-Metil-2-n-propil-2-ciclopenten-1-ona(LXXXVI) | 146 |

General

Los puntos de fusión fueron determinados con un aparato Büchi y no han sido corregidos.

Los espectros de absorción en el infrarrojo(I.R.) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 421, o en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 137, Infracord, en dispersión en nujol, en el caso de sustancias sólidas, o en film, en el caso de sustancias líquidas, excepto en los casos en los que se indica lo contrario.

Los espectros de resonancia magnética protónica(R.M.P.) se efectuaron en un espectrofotómetro Varian A-60, utilizando cloroformo deuterado como solvente y tetrametilsilano(T.M.S.) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en δ (p.p.m.) y las constantes de acoplamiento(J) en Herz(Hz). Las señales se indican en cada caso como: s(singulete), d(doblete), dd(doble doblete), t(triplete), t*(triplete deformado por acoplamiento virtual), c(cuádruplete), sext:(sextuplete), m(multiplete), b.a.(banda ancha).

Los espectros de masa(E.M.) se realizaron en un espectrómetro de masa Varian-MAT CH-7, a 70 ev., con introducción directa de muestras.

Los poderes rotatorios fueron determinados con un polarímetro automático Perkin-Elmer modelo 141. La temperatura y el solvente se indican en cada caso particular.

Las cromatografías gas-líquido(c.g.l.) se realizaron con un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard 5750 B, equipado con una columna de acero de 120 cm de largo y 3,2 mm de diámetro externo y detector de ionización de llama

de hidrógeno dual. La fase fija y las condiciones utilizadas se indican en cada caso particular.

Las cromatografías en capa delgada se realizaron utilizando como fase fija silicagel-G(Merck) u óxido de aluminio-G(Merck) y como revelador vapores de yodo. Las cromatografías en columna se realizaron utilizando como adsorbentes silicagel Davison(malla 100-200) o alúmina Woelm neutra(actividad I).

Los microanálisis fueron realizados por la Dra B.B. de Deferrari(Departamento de Química Orgánica, F.C.E. y N., U.B.A.).

El éter etílico, libre de peróxidos, se destiló sobre sodio y se mantuvo sobre cinta de sodio.

Los halogenuros utilizados fueron secados con cloruro de calcio durante una noche, destilados y guardados sobre filtros moleculares 4 A°(Merck).

Se utilizan las siguientes abreviaturas: n-Pr = n-propilo

n-Bu = n-butilo

n-Pen = n-pentilo

n-Hex = n-hexilo

n-Butil-litio¹⁶

A una suspensión de litio(2,15 g, 0,31 átomos gramo) cortado en pequeños trozos, en éter etílico anhidro(50 ml), agitada bajo atmósfera de nitrógeno y enfriada a -10°C , se adiciona bromuro de n-butilo(17,13 g, 0,13 moles) disuelto en éter etílico anhidro(25 ml) durante un período de 15 minutos. Finalizado el agregado se agita a $0-10^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se deja sedimentar el bromuro de litio insoluble, se toma una alícuota del sobrenadante, se vuelca en agua y se titula con ácido clorhídrico(0,5 N) usando fenolftaleína como indicador. Una segunda alícuota se adiciona a una solución de cloruro de bencilo(1 ml), recientemente destilado, en éter etílico anhidro(10 ml), luego de un minuto se adiciona agua(10 ml) y se titula como en el caso anterior. La diferencia entre las dos concentraciones de base determinadas, representa la concentración de n-butil-litio.

Metil-litio¹⁸⁸

A una suspensión de litio(0,76 g, 0,11 átomos gramo) cortado en pequeños trozos, en éter etílico anhidro(15 ml), agitada bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan 40 gotas de yoduro de metilo(7,1 g, 0,05 moles) y una vez iniciada la reacción se agrega el resto disuelto en éter etílico anhidro (15 ml) a una velocidad tal que se mantenga un reflujo suave. Finalizado el agregado se calienta a reflujo durante 1 hora. Se enfría, se deja sedimentar el yoduro de litio insoluble y se agrega éter etílico anhidro hasta completar 100 ml. Se toma una alícuota del sobrenadante, se vuelca en agua y se titula

con ácido clorhídrico(0,5 N) usando fenolftaleína como indicador.

Fenil-litio¹⁶

A una suspensión de litio(1,47 g, 0,21 átomos gramo) cortado en pequeños trozos, en éter etílico anhidro(25 ml), agitada bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan 40 gotas de una solución de bromobenceno(15,7 g, 0,1 mol) en éter etílico anhidro(50 ml) y una vez iniciada la reacción se agrega el resto a una velocidad tal que se mantenga un reflujo suave. Finalizado el agregado se agita hasta que el reflujo cese. Se deja sedimentar el bromuro de litio insoluble, se toma una alícuota del sobrenadante, se vuelca en agua y se titula con ácido clorhídrico(0,5 N) usando fenolftaleína como indicador.

2-Furil-litio²⁸

A una solución etérea conteniendo 0,1 mequiv. de n-butil-litio(página 139), enfriada a -20°C y mantenida bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona furano(6,8 g, 0,1 mol), la mezcla se lleva a temperatura ambiente y se refluja durante 4 horas. La concentración se determina en base al rendimiento descrito para la reacción.

2-Tienil-litio²⁹

A una solución etérea de tiofeno(8,4 g, 0,1 mol) mantenida bajo atmósfera de nitrógeno se adicionan 0,07 mequiv. de n-butil-litio(página 139) y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. La concentración se deter-

mina en base al rendimiento descrito para la reacción.

Vinil-litio¹⁸⁹

A una solución de tetravinilestaño^{190,191} (1,95 g, 8,6 mmoles) en éter etílico anhidro(10 ml), mantenida en atmósfera de argón, se adiciona una solución etérea conteniendo 34,4 mequiv. de fenil-litio(página 140). Una vez finalizada la adición se agita a temperatura ambiente durante media hora. Se deja sedimentar el tetrafenilestaño insoluble, se toma una alícuota del sobrenadante, se vuelca en agua y se titula con ácido clorhídrico(0,5 N) usando fenolftaleína como indicador.

Feniltiometil-litio²⁶

A una solución de 1,4-diazabicyclo(2,2,2)-octano(3,37 g, 30 mmoles) y tioanisol(3,73 g, 30 mmoles) en tetrahidrofurano(45 ml), agitada bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C, se adicionan 32 mequiv. de n-butil-litio(Merck) en hexano. Se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. La concentración se determina en base al rendimiento descrito para la reacción.

n-Hexil-litio¹⁹²

Se suspende una dispersión de litio en aceite de parafina(2,1 g, 23,22 g/ mol, 0,09 moles) en éter etílico anhidro, bajo atmósfera de argón y la mezcla se enfría a -10°C. Se adiciona una solución de 1-bromohexano(7,4 g, 45 mmoles) en éter etílico anhidro(50 ml) durante un período de una hora.

La mezcla se agita durante una hora a 0-20°C. Se toma una alícuota, se vuelve en agua y se titula con ácido clorhídrico(0,5), usando fenolftaleína como indicador. Una segunda alícuota se adiciona a una solución de cloruro de bencilo(1 ml), recientemente destilado, en éter etílico anhidro(10 ml), luego de un minuto se adiciona agua(10 ml) y se titula como en el caso anterior. La diferencia entre las dos concentraciones de base determinadas, representa la concentración de n-hexil-litio.

(Z)-3-Hexenil-litio¹⁹²

Se prepara a partir de litio, disperso en aceite mineral(1 g, 30%, 0,043 moles), y bromuro de (Z)-3-hexenilo(X; 3,4 g, 0,021 moles) en éter etílico anhidro(40 ml) de acuerdo a la técnica descripta anteriormente.

Reacción de n-butil-litio y de bromuro de n-butil magnesio con γ -valerolactona

(XXXVII)

A una solución de γ -valerolactona(XXXVII; 200 mg, 2 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a la temperatura elegida y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo según el caso 2 o 4 mequiv. del organometálico. Una vez finalizada la adición se agita durante el tiempo indicado, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose un residuo que se analiza por c.g.l.(fa-

se líquida: E.G.S. 10% sobre Chromosorb W(80-100), temperatura de la cámara de inyección: 200°C, temperatura del detector: 250°C, temperatura de la columna: desde temperatura inicial 80°C hasta temperatura final 215°C, velocidad del programa 30°C/ min.).

2-Hidroxi-5-nonanona(XXXVIII)

A una solución de γ -valerolactona(XXXVII; 1 g, 10 mmoles) en éter etílico anhidro(40 ml), enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 11 mequiv. de n-butil-lítico (página 139). Una vez terminada la adición se agita a esa temperatura durante 5 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se satura la capa acuosa con cloruro de amonio sólido, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 1,54 g de un residuo que por destilación [p.e. = 38°C/ 5.10^{-3} Torr.(lit.¹⁹³ p.e. = 30-40°C/ 5.10^{-2} Torr.)] da lugar a 1,28 g (rdt 81%) de un destilado con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3420(-OH); 2970, 2940, 2880(C-H, est.); 1705(C=O); 1470, 1460, 1375(C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 3,8(1H, sext., $J = 6$ Hz; $\text{H}-\overset{\cdot}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{O}-$); 2,57(2H, t, $J = 7$ Hz; $-\text{COCH}_2-$); 2,46(2H, t, $J = 7$ Hz; $-\text{COCH}_2\text{n-Pr}$); 2,3(1H, s; -OH; desaparece con D_2O); 2,07-1,66(6H, m; metilenos); 1,18(3H, d, $J = 6$ Hz; $\text{CH}_3-\overset{\cdot}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{O}-$); 0,9(3H, t*; CH_3-).

E.M.: $m/e = 140(M^+ - H_2O, 38\%); 111(140 - Et, 69\%); 98(140 - CH_3-CH=CH_2, 68\%); 83(C_5H_7O^+, 43\%); 55(C_4H_7, 100\%)$.

3,5-Dinitrobenzoato: p.f. = 49-50°C(metanol-cloroformo)(lit.¹⁹³ p.f. = 49-50°C).

5-n-Butil-2,5-nónanodiol(XXXIX)

A una solución de γ -valerolactona(XXXVII; 200 mg, 2 mmoles) en éter etílico anhidro(30 ml), enfriada a 0°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se adicionan 8 mequiv. de n-butil-litio(Merck) en hexano. Una vez terminada la adición se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se agrega agua, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 348 mg (rdt 80%) de un aceite con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3400(-OH); 2970, 2940, 2880(C-H, est.); 1460, 1375(C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 3,83(1H, m; $-CH-O-$); 1,98(2H, s; -OH); 1,2(3H, d, $J = 6$ Hz; $CH_3-\dot{C}-O-$).

E.M.: $m/e = 197(M^+ - H_2O - H, 9\%); 143(M^+ - H_2O - C_4H_7, 28\%); 141(M^+ - H_2O - n-Bu, 69\%); 85(141 - C_4H_8, 100\%), 57(n-Bu^+, 95\%)$.

Difeniluretano: p.f. = 121-122,5°C(benceno-éster de petróleo).

Microanálisis: Calculado para $C_{27}H_{38}N_2O_4$, C: 71,33; H: 8,43; N: 6,16

Encontrado

C: 71,30; H: 8,60; N: 6,25

Oxidación de alcoholes con el reactivo de Jones¹⁹⁴

Preparación del reactivo: se disuelve trióxido de cromo(1,03 g, 10,3 mmoles) en agua(3 ml). Se enfría con hielo y se adiciona ácido sulfúrico concentrado (0,87 ml, 15,7 mmoles).

Oxidación de alcoholes; se disuelve el alcohol en acetona, se enfría en baño de hielo y se adiciona gota a gota el reactivo de Jones hasta que el color amarillo perdure más de un minuto. Se agita durante 20 minutos a 0°C y se agrega isopropanol para eliminar el exceso de oxidante. Se agrega luego una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava una vez con agua y una vez con solución saturada de cloruro de amonio, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida.

2,5-Nonanodiona(LXXVII)

Método A: a partir de 2-hidroxi-5-nonanona(XXXVIII)(método B: página 149).

Una solución de 2-hidroxi-5-nonanona(XXXVIII; 760 mg, 4,81 mmoles) en acetona, se oxida con el reactivo de Jones de acuerdo a la técnica descrita. El residuo obtenido se purifica por microdestilación, obteniéndose 729 mg (rdo 97%) de un líquido, con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2970, 2880(C-H, est.); 1715, 1705(C=O); 1465, 1460, 1410, 1400,
1370(C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 2,68(4H, s; $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$); 2,46(2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$; $-\text{COCH}_2-$); 2,17
(3H, s; $\text{CH}_3\text{CO}-$); 1,87-1,10(4H, m; metilenos); 0,9(3H, t^* ; CH_3-).

E.M.: $m/e = 156(M^+, < 1\%); 114(M^+ - \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2, 100\%); 99(M^+ - n\text{-Bu}, 97\%);$
 $85(n\text{-BuCO}^+, 70\%); 71(\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2^+, 100\%); 57(n\text{-Bu}^+, 91\%); 43(\text{CH}_3\text{CO}^+,$
 $81\%)$.

2,4-Dinitrofenilhidrazona: p.f. = 184-185°C(etanol)(lit.¹⁹⁵ p.f. = 186°C)

3-Metil-2-n-propil-2-ciclopenten-1-ona(LXXXVI)

Una solución de 2,5-nonanodiona(LXXVII; 550 mg, 3,52 mmoles) en hidróxido de potasio 5%(15 ml, 13,4 mmoles) se calienta a reflujo durante 2 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Se deja enfriar, se agrega agua, se extrae con éter etílico y la fase etérea se lava con solución saturada de cloruro de amonio. Se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Por microdestilación del residuo se obtienen 348 mg de un líquido(rdto 72%), con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2975, 2940, 2885(C-H, est.); 1692(C=O); 1640(C=C); 1445, 1390
(C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 3,92-2,12(6H, m; metilenos alílicos y α al carbonilo); 2,07(3H,
s; metilo alílico); 1,82-1,11(2H, m; metileno); 0,88(3H, t^* ; CH_3-).

2,4-Dinitrofenilhidrazona: p.f. = 181-182°C(etanol)(lit.¹⁹⁶ p.f. = 182°C).

1-Hidroxi-4-octanona(XLI)

A una solución de γ -butirolactona¹⁹⁷(XLI; 1 g, 11,6 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 12 mequiv. de n-butil-litio(página 139). Una vez terminada la adición se agita a esa temperatura durante 5 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se satura la capa acuosa con cloruro de amonio sólido, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. obteniéndose 1,54 g de un líquido homogéneo en c.c.d.(silicagel, benceno/ cloroformo 1:3)(rdo 92%), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3400($-\text{OH}$); 2850(C-H , est.); 1700(C=O); 1420, 1410, 1380, 1370
(C-H , deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 3,63(2H, t, $J = 6 \text{ Hz}$; $-\text{CH}_2-\text{O}-$); 2,78(1H, s; $-\text{OH}$; desaparece con D_2O); 2,56(2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$; $-\text{COCH}_2-$); 2,47(2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$; $-\text{COCH}_2-\text{n-Pr}$); 2,13-1,08(6H, m; metilenos); 0,9(3H, t^* ; CH_3-).

E.M.: $m/e = 144$ (M^+ , 1%); 126($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 100%); 87($\text{M}^+ - \text{n-Bu}$, 7%); 95
(n-BuCO^+ , 21%); 57(n-Bu^+ , 23%).

Feniluretano: p.f. = $85-86^{\circ}\text{C}$ (éter de petróleo)(lit.¹⁹⁸ p.f. = $86-87^{\circ}\text{C}$).

Acido 4-oxo-octanoico(LXXV)

A una solución de 1-hidroxi-4-octanona(XLI; 1 g, 6,94 mmoles) en acetona(15 ml), enfriada con hielo, se adiciona gota a gota durante 2 horas el reactivo de Jones(1,5 g de trióxido de cromo, 1,15 ml de ácido sulfúrico concentrado y 7 ml de agua) preparado según el método de Meinwald¹⁹⁹. Cuando se completa la adición se continúa agitando 1,5 horas a temperatura ambiente, se enfría nuevamente con hielo y se destruye el exceso de trióxido de cromo mediante la adición de una solución saturada de bisulfito de sodio. La capa orgánica se separa de la fase acuosa, esta se extrae con éter etílico y los extractos etéreos se juntan y se lavan con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter etílico. El extracto etéreo se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 906 mg(rdto 82,5%) de un sólido de p.f. = 55-56°C(éter de petróleo)(lit.^{200,201} p.f. = 54-54,5°C), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3500-2400(-COOH); 1700(-COOH) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,16(1H, s, b.a.; -COOH); 2,67(4H, s, b.a.; $\text{-COCH}_2\text{CH}_2\text{COO-}$); 2,47(2H, t, J = 7 Hz; $\text{-COCH}_2\text{-n-Pr}$); 1,9-1,08(4H, m; metilenos); 0,9(3H, t^{*}; $\text{CH}_3\text{-}$).

E.M.: m/e = 158(M^+ , < 1%); 116($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH}_2$, 70%); 101($\text{M}^+ - \text{n-Bu}$, 91%); 98(116 - H_2O ; 96%); 85(n-BuCO^+ , 92%); 73(101 - CO, 29%); 57(n-Bu^+ , 100%).

Semicarbazona: p.f. = 144-145°C(etanol)(lit.^{200,201} p.f. = 153°C).

5-n-Butil- δ -butirolactona(XLIV)

Una solución de ácido 4-oxo-octanoico(LXXV; 2 g, 12,7 mmoles) en 30 ml de hidróxido de sodio 1,7% se enfría con hielo y se le agrega borohidru- ro de sodio(230 mg, 6 mmoles). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, luego de lo cual se acidifica con ácido clorhídrico 10% y se continúa agitando durante media hora, luego de lo cual se satura con cloruro de amonio sólido y se extrae varias veces con cloroformo. La fase orgá- nica se lava con solución saturada de cloruro de amonio y se seca con sulfato de magnesio anhidro, se elimina el solvente por destilación a presión reduci- da y el producto obtenido se destila al vacío, obteniéndose 1,6 g de un líqui- do(rdo 89%) de p.e. = 122°C/ 13 Torr.(lit.²⁰⁰ p.e = 116-117/ 10Torr.),

que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2850(C-H, est.); 1750(C=O) cm^{-1} .

R.M.P.: 4,4(1H, m; -COOCH-); 2,77-0,72(13H, m).

E.M.: m/e = 142(M^+ , < 1%); 85(M^+ - n-Bu, 100%); 57(n-Bu⁺, 10%).

2,5-Nonanodiona(LXXVII)

Método B: a partir de 5-n-butil- δ -butirolactona(XLIV)(método A: página 145 145).

A una solución de 5-n-butil- δ -butirolactona(XLIV; 200 mg, 1,41 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 1,5 mequiv. de metil-litio(página 139). Una vez terminada la adición se agita a esa temperatura durante 5 minu-

tos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se satura la capa acuosa con cloruro de amonio sólido, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 207 mg(rdto 93%) de un residuo líquido, que presenta el siguiente espectro de resonancia magnética protónica.

R.M.P.: 3,81(1H, m; $-\overset{|}{\text{CH}}-\text{O}-$); 2,60(2H, t, J = 7,5 Hz; $-\text{COCH}_2-$); 2,43-1,12 (8H, m; metilenos); 2,18(3H, s; $\text{CH}_3\text{CO}-$); 0,92(3H, t^{*}; CH_3-).

El producto así obtenido(200 mg) se disuelve en acetona y se oxida por el método de Jones(página 145), obteniéndose 167 mg(rdto 79%, a partir de XLIV) de un líquido cuyos espectros de I.R., R.M.P. y E.M. son idénticos a los de la 2,5-nonanodiona(LXXVII), obtenida según el método A.

5,8-Dodecanodiona(LXXXII)

A una solución de 5-n-butil- γ -butirolactona(XLIV; 535 mg, 3,77 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 3,8 mequiv. de n-butil-litio (página 139). Una vez finalizada la adición se agita a esa temperatura durante 5 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se satura la capa acuosa con cloruro de amonio sólido, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La fase etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 655 mg de un residuo líquido. El producto así obtenido

(655 mg) se disuelve en acetona y se oxida según el método de Jones(página 145), obteniéndose 602 mg(rdtto 81% a partir de XLIV) de un sólido de p.f. = 47-48°C(éter de petróleo)(lit.²⁰² p.f. = 53°C), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 1690(C=O); 740($-\text{CH}_2-$, deformación fuera del plano) cm^{-1} .

R.M.P.: 2,67(4H, s; $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$); 2,47(4H, t^{*}; $-\text{COCH}_2-\text{n-Pr}$); 1,91-1,07

(8H, m; metilenos); 0,9(6H, t^{*}, CH_3-).

E.M.: m/e = 198(M^+ , < 1%); 156($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH}_2$, 57%); 141($\text{M}^+ - \text{n-Bu}$, 73%);

113(141 - CO, 39%); 85(n-BuCO^+ , 95%); 57(n-Bu^+ , 100%).

Oxíma: p.f. = 114,5-115°C(etanol)

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, C: 63,12; H: 10,60; N: 12,27

Encontrado

C: 63,36; H: 10,64; N: 12,53

1-Hidroxi-5-nonanona(XLIII)

A una solución de δ -valerolactona¹⁹⁷(XLII; 1 g, 10 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 10 mequiv. de n-butil-litio(página 139). Una vez finalizada la adición, se agita a esa temperatura durante 10 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se satura la capa acuosa con cloruro de amonio sólido, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La fase etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 1,39 g de un residuo líquido(rdtto 88%), que posee las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3300(-OH); 2850(C-H, est.); 1700(C=O); 1460, 1380(C-H, deformación)
 cm^{-1} .

R.M.P.: 3,62(2H, t^{*}; -CH₂-O-); 2,45(4H, m; -CH₂COCH₂-); 2,16(1H, s; -OH;
 desaparece con D₂O); 2,02-1,1(8H, m; metilenos); 0,91(3H, t^{*}, CH₃-).

E.M.: m/e = 158(M⁺, 2%); 140(M⁺ - H₂O, 14%); 116(M⁺ - CH₃CH=CH₂, 22%);
 101(M⁺ - n-Bu, 95%); 98(116 - H₂O, 65%); 85(n-BuCO⁺, 100%); 83
 (C₅H₇O⁺, 72%); 57(n-Bu⁺, 60%); 55(C₄H₇⁺, 99%); 43(C₃H₇⁺, 58%);
 41(C₃H₅⁺, 85%)

Feniluretano: p.f. = 62-63°C(éter de petróleo).

Microanálisis: Calculado para C₁₆H₂₃NO₃, C: 69,28; H: 8,36; N: 5,05

Encontrado

C: 69,04; H: 8,30; N: 5,32

Acido 5-oxo-nonanoico(LXIX)

a) A partir de 1-hidroxi-5-nonanona(XLIII)

A una solución de 1-hidroxi-5-nonanona(XLIII; 1 g, 6,33 mmoles) en acetona(15 ml) enfriada con hielo, se adiciona gota a gota, durante 1,5 horas, el reactivo de Jones(1,4 g de trióxido de cromo, 6,3 ml de agua y 1,05 ml de ácido sulfúrico concentrado) preparado por el método de Meinwald¹⁹⁹.

Cuando se completa la adición, se continúa agitando durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se enfría con hielo y se destruye el exceso de trióxido de cromo con una solución saturada de bisulfito de sodio. La capa orgánica se separa de la fase acuosa, esta se extrae con éter etílico y los extractos orgánicos se juntan y se lavan con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con

éter etílico. El extracto etéreo se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 803 mg de un sólido (rdt 74%) de p.f. = 38-39°C (éter de petróleo) (lit.²⁰³ p.f. = 43-44°C), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3600-2450 (-COOH); 1700 (-COOH) cm^{-1} .

R.M.P.: 6,55 (1H, s, b.a.; -COOH); 2,47 (6H, m; $\text{-CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO-}$); 2,20-1,10 (6H, m; metilenos); 0,9 (3H, t*; $\text{CH}_3\text{-}$).

E.M.: m/e = 172 (M^+ , 1%); 130 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$, 60%); 115 ($\text{M}^+ - n\text{-Bu}$, 56%); 112 ($\text{M}^+ - \text{AcOH}$, 56%); 87 (115 - CO, 61%); 85 ($n\text{-BuCO}^+$, 100%); 57 ($n\text{-Bu}^+$, 74%).

Semicarbazona: p.f. = 132-133°C (etanol) (lit.²⁰³ p.f. = 132-133°C).

Ester metílico del ácido 5-oxo-nonanoico (LXXVI)

Se disuelven 100 mg del ácido 5-oxo-nonanoico (LXIX) en éter etílico y se agrega una solución etérea de diazometano²⁰⁴, hasta color amarillo persistente de la mezcla de reacción. Finalizado el agregado la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se destruye el exceso de diazometano con ácido acético glacial y la solución se lleva a sequedad por evaporación del solvente a presión reducida, obteniéndose 105 mg de un residuo líquido, que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2900 (C-H, est.); 1730 (-COOCH_3); 1710 (C=O); 1460, 1380 (C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 3,69 (3H, s; -COOCH_3); 2,77-2,17 (6H, m; $\text{-CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO-}$); 2,17-

1,08(6H, m; metilenos); 0,9(3H, t^{*}; CH₃-).

Acido 5-oxo-nonanoico(LXIX)

b) A partir de anhídrido glutárico(LXVIII)

A una solución de anhídrido glutárico(LXVIII; 600 mg, 5,26 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 5,5 mequiv. de n-butil-litio(página 139). Una vez terminada la adición se agita a esa temperatura durante 15 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se extrae con cloruro de metileno, se acidifica con ácido clorhídrico 15% y se extrae nuevamente con cloruro de metileno. Esta última solución se lava con agua y se seca con sulfato de magnesio anhidro. Se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 471 mg de un líquido. Una parte del mismo(200 mg) fueron tratados con solución etérea de diazometano, de acuerdo a la técnica descrita en la página anterior, y los ésteres obtenidos fueron analizados por c.g.l.(fase líquida: OV-17 3% sobre Chromosorb W(80-100), temperatura de la columna: 125°C). Se determinó la presencia de dos compuestos, en relación aproximadamente 1:1, uno de los cuales tenía el mismo tiempo de retención que el éster metílico del ácido 5-oxo-nonanoico(LXXVI).

Se preparó la semicarbazona a partir de la mezcla original de ácidos, obteniéndose un sólido de p.f. = 128-129°C(etanol)(lit.²⁰³ p.f. = 132-133°C).

6-n-Butil-6-valerolactona(XLVII)

Una solución de ácido 5-oxo-nonanoico(LXIX; 1 g, 5,8 mmoles) en 15 ml de hidróxido de sodio 1,5% se enfría con hielo y se agrega borohidruro de sodio(114 mg, 3 mmoles). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, luego de lo cual se acidifica con ácido clorhídrico 10% y se agita 15 minutos. Se agregan 15 ml de cloroformo, se agita 15 minutos más y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se satura con cloruro de amonio sólido y se vuelve a extraer con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se juntan y se lavan con solución saturada de cloruro de amonio, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El producto obtenido se destila a presión reducida obteniéndose 765 mg(rdt 84%) de un líquido de p.e. = 120°C/ 6 Torr.(lit.²⁰⁵ p.e. = 137-138°C/ 11 Torr.), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2850(C-H, est.); 1705(C=O) cm^{-1} .

R.M.P.: 4,4(1H, m; $-\text{COOCH}-$); 2,54(2H, m; $-\text{CH}_2\text{COO}-$); 2,16-1,15(10H, m; metilenos); 0,9(3H, t*; CH_3-).

E.M.: m/e = 156(M^+ , 1%); 99($\text{M}^+ - \text{n-Bu}$, 100%); 85($\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$, 36%); 71(99 - CO, 42%)¹⁸⁵; 70(99 - HCO, 27%)¹⁸⁵.

5,9-Tridecanodiona(LXXXIV)

A una solución de 6-n-butil-6-valerolactona(XLVII; 500 mg, 3,2 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 3,3 mequiv. de n-butil-litio

(página 139). Una vez finalizada la adición se agita a esa temperatura durante 10 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se satura la capa acuosa con cloruro de amonio sólido, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. Se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 1,21 g(rdt 88%). El producto así obtenido se disuelve en acetona y se oxida por el método de Jones(página 145), obteniéndose 1,09 g de un sólido(rdt 80%, a partir de XLVII) de p.f. = 55-56°C(éter de petróleo) (lit.²⁰⁶ p.f. = 61-62°C; etanol-agua), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.(nujol): 1700(C=O); 735($-\text{CH}_2-$, deformación fuera del plano) cm^{-1} .

I.R.(BrK): 2970, 2950, 2890(C-H, est.); 1705(C=O); 1468, 1455, 1422, 1388 (C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 2,33(8H, m; $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$); 2,12-1,07(10H, m; metilenos); 0,91(6H, t^* ; CH_3-).

E.M.: m/e = 212(M^+ , < 1%); 170($M^+ - \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$, 7%); 155($M^+ - n\text{-Bu}$, 13%); 127(155 - CO, 25%); 113($n\text{-BuCOCH}_2\text{CH}_2^+$, 16%); 85($n\text{-BuCO}^+$, 100%); 57($n\text{-Bu}^+$, 98%).

4-Hidroxivalerofenona(LI)

A una solución de γ -valerolactona(XXXVII; 500 mg, 5 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se adiciona gota a gota una solución etérea conteniendo 5 mequiv. de fenil-litio

(página 140). Una vez terminada la adición se agita a dicha temperatura durante 10 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea, se la lava con solución saturada de cloruro de amonio, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 846 mg de un aceite(rdto 95%), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3440(-OH); 3070, 3030(C-H aromático, est.); 2980, 2940, 2880(C-H, est.); 1680($\text{Ph}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$); 1598, 1578, 1493(aromático); 1450(C-H, deformación); 750, 705(aromático monosustituido) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,96(2H, m; hidrógenos orto); 7,39(3H, m; hidrógenos meta y para); 3,90(1H, sext., $J = 6 \text{ Hz}$; $-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$); 3,13(2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$; $-\text{COCH}_2-$); 2,30(1H, s, b.a.; -OH); 1,88(2H, c, $J = 7 \text{ Hz}$; $-\text{CH}_2-$); 1,23(3H, d, $J = 6 \text{ Hz}$; CH_3-).

E.M.: $m/e = 178(\text{M}^+, 3\%); 160(\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}, 11\%); 120(\text{Ph}-\overset{\text{OH}}{\overset{+}{\text{C}}}=\text{CH}_2, 15\%); 105(\text{PhCO}^+, 100\%); 77(\text{Ph}^+, 36\%)$.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$, C: 74,13; H: 7,92

Encontrado

C: 73,91; H: 7,51

1-Fenil-1,4-pentanodiona(LXXVIII)

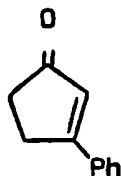
Una solución de 4-hidroxivalerofenona(LI; 400 mg, 2,25 mmoles) en acetona, se oxida con el reactivo de Jones de acuerdo a la técnica descripta (página 145). Se obtienen 330 mg de un líquido(rdto 83%), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3070, 3030(C-H aromático, est.); 1715($\text{CH}_3\text{CO}-$); 1685($\text{PhCO}-$); 1595, 1578(aromático); 1450, 1415, 1400, 1360(C-H, deformación); 748, 695 (aromático monosustituído) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,98(2H, m; hidrógenos orto); 7,40(3H, m; hidrógenos meta y para); 3,26(2H, t*, J = 6 Hz; PhCOCH_2-); 2,86(2H, t, J = 6 Hz; $-\text{CH}_2\text{CO}-$); 2,22(3H, s; CH_3-).

E.M.: m/e = 176(M^+ , 8%); 161($\text{M}^+ - \text{CH}_3$; 13%); 105(PhCO^+ , 100%); 77(Ph^+ , 85%); 43(CH_3CO^+ , 43%).

Una solución de 1-fenil-1,4-pentanodiona(LXXVIII; 200 mg, 1,136 mmoles) en hidróxido de potasio acuoso(10%, 4,2 ml) se calienta a reflujo durante 2 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfría, se extrae con éter etílico y la fase etérea se lava con agua. Se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se cromatografía a través de una columna de alúmina, eluyendo con benceno y luego con mezclas de polaridad creciente hasta cloroformo puro. El producto obtenido cuando se eluye con éste último solvente se sublima, obteniéndose un sólido de p.f. = 83-84°C(lit.²⁰⁷ p.f. = 83,5-84,5°C), que tiene la siguiente estructura:



1-(2-Furil)-1,4-octanodiona(LXXXIII)

A una solución de 5-n-butil- δ -butirolactona(XLIV; 110 mg, 0,77 mmol) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 0,78 mequiv. de furil-litio(página 140). Una vez finalizada la adición se agita a esa temperatura durante 5 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente.

Se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La fase etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 160 mg de un líquido. El producto así obtenido(160 mg) se disuelve en acetona y se oxida por el método de Jones(página 145), obteniéndose 137 mg(rdo 85%, a partir de XLIV) de un aceite, que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2880(C-H, est.); 1700(n-BuCO-); 1670(furilo-CO); 1570(C=C) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,58(1H, dd, $J_{54} = 2 \text{ Hz}$ y $J_{53} = 1 \text{ Hz}$; H-C₅ furano); 7,22(1H, dd,

$J_{34} = 3,5 \text{ Hz}$ y $J_{35} = 1 \text{ Hz}$; H-C₃ del grupo furano); 6,54(1H, dd,

$J_{45} = 2 \text{ Hz}$ y $J_{43} = 3,5 \text{ Hz}$; H-C₄ del grupo furano); 3,15(2H, m; furilo-COCH₂-);

2,83(2H, m; n-BuCOCH₂-); 2,53(2H, t*, $J = 7 \text{ Hz}$;

n-Pr-CH₂CO-); 1,9-1,1(4H, m; metilenos); 0,9(3H, t*; CH₃-).

E.M.: m/e = 208(M⁺, 9%); 166(M⁺ - CH₃CH=CH₂, 54%); 151(M⁺ - n-Bu, 69%);

141(M⁺ - furilo, 22%); 123(151 - CO, 48%); 95(furilo-CO, 100%);

85(n-BuCO⁺, 26%); 67(Furilo⁺, 12%); 57(n-Bu⁺, 65%)

Oxima: p.f. = 82-84°C(benceno-éter de petróleo)

Microanálisis: Calculado para $C_{12}H_{18}N_2O_3$, C: 60,48; H: 7,61; N: 11,76

Encontrado

C: 60,37; H: 7,78; N: 11,64

1-(2-Furil)-4-hidroxi-1-pentanona(LII)

A una solución de γ -valerolactona(XXXVII; 500 mg, 5 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 5 mequiv. de 2-furil-litio(página 140). Una vez finalizada la adición se agita a esa temperatura durante 5 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre alúmina, usando benceno como eluyente. Se obtienen 604 mg(rdto 72%) de un aceite, que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3440(-OH); 3120(C-H aromático, est.); 2980,2940(C-H, est.); 1670

(furilo-CO-); 1570(C=C); 1470, 1378(C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,59(1H, dd, $J_{53} = 1 \text{ Hz}$ y $J_{54} = 2 \text{ Hz}$; H-C₅ del grupo furano); 7,23

(1H, dd, $J_{35} = 1 \text{ Hz}$ y $J_{34} = 3,5 \text{ Hz}$; H-C₃ del grupo furano); 6,54

(1H, dd, $J_{45} = 2 \text{ Hz}$ y $J_{43} = 3,5 \text{ Hz}$; H-C₄ del grupo furano); 3,90

(1 H, sext., $J = 6 \text{ Hz}$; -CH-O-); 3,00(2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$; -COCH₂-);

2,51(1H, s, b.a.; -OH); 1,92(2H, m; -CH₂-); 1,22(3H, d, $J = 6 \text{ Hz}$;

CH₃-)(lit.¹⁸¹ R.M.P.).

E.M.: $m/e = 168(M^+, 1,5\%); 150(M^+ - H_2O, 6\%); 110(M^+ - CH_3C(=CH_2)OH, 100\%);$
 $95(furilo-CO^+, 94\%).$

1-(2-Furil)-1,4-pentanodiona(LXXIX)

Una solución de 1-(2-furil)-4-hidroxi-1-pentanona(LII; 300 mg, 1,79 mmoles) en acetona, se oxida con el reactivo de Jones de acuerdo a la técnica descrita(página 145). Se obtienen 270 mg(rdt 91%) de un sólido de p.f. = 46-47°C(benceno-éter de petróleo)(lit.²⁰⁸ p.f. = 47°C, éter etílico).

I.R.: 3050(C-H aromático, est.); 1700(CH_3CO-); 1670(furilo- $CO-$); 1570 (C=C) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,56(1H, dd, $J_{54} = 2$ Hz y $J_{53} = 1$ Hz; H-C₅ del grupo furano); 7,2 (1H, dd, $J_{35} = 1$ Hz y $J_{34} = 3,5$ Hz; H-C₃ del grupo furano); 6,52 (1H, dd, $J_{45} = 2$ Hz y $J_{43} = 8,5$ Hz; H-C₄ del grupo furano); 3,15 (2H, m; furilo-COCH₂-); 2,81(2H, m; -COCH₂-); 2,22(3H, s; CH₃CO-) (lit.²⁰⁸ R.M.P.)

E.M.: $m/e = 166(M^+, 16\%); 151(M^+ - CH_3, 17\%); 124(M^+ - C_2H_2O, 35\%); 123(M^+ - CH_3CO, 15\%); 95(furilo-CO^+, 100\%); 71(M^+ - furilo-CO, 13\%); 67(furilo^+, 17\%); 43(CH_3CO^+, 35\%).$

1-(2-Tienil)-4-hidroxi-1-pentanona(LIV)

A una solución de γ -valerolactona(XXXVII; 300 mg, 3 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 3 mequiv. de 2-tienil-litio(página 140)

Una vez finalizada la adición se agita a esa temperatura durante 5 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre alúmina, usando como eluyente benceno y luego mezclas de polaridad creciente hasta benceno/ cloroformo 1:1. Se obtienen 385 mg(rdto 70%) de un aceite, que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3300(-OH); 2950(C-H, est.); 1650(tienilo-CO); 1400(C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,76(1H, dd, $J_{54} = 3,5 \text{ Hz}$ y $J_{53} = 1 \text{ Hz}$; H-C₅ del grupo tienilo); 7,64 (1H, dd, $J_{34} = 5 \text{ Hz}$ y $J_{35} = 1 \text{ Hz}$; H-C₃ del grupo tienilo); 7,13 (1H, dd, $J_{43} = 5 \text{ Hz}$ y $J_{45} = 3,5 \text{ Hz}$; H-C₄ del grupo tienilo); 3,96 (1H, sext., $J = 6 \text{ Hz}$; -CH-O-); 3,08(2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$; -COCH₂-); 2,08(1H, s, b.a.; -OH); 2,05-1,52(2H, m; metileno); 1,25(3H, d, $J = 6 \text{ Hz}$; CH₃-).

E.N.: m/e = 184(M⁺, 1,6%); 169(M⁺-15, 1,5%); 166(M⁺-H₂O, 3%); 126 (M⁺-C₂H₂O, 37%); 111(tienilo-CO⁺, 100%); 83(tienilo⁺, 11%).

Feniluretano: p.f. = 82-83°C(benceno-éter de petróleo)

Microanálisis: Calculado para C₁₆H₁₇NO₃S, C: 63,36; H: 5,65; N: 4,62; S: 10,55

Encontrado

C: 63,53; H: 5,86; N: 4,83; S: 10,40

1-(2-Tienil)-1,4-pentanodiona(LXXX)

Una solución de 1-(2-tienil)-4-hidroxi-1-pentanona(LIV; 280 mg, 1,52 mmoles) en acetona, se oxida con el reactivo de Jones de acuerdo a la técnica descripta(página 145). Se obtienen 260 mg(rdto 94%) de un sólido de p.f. = 49-50°C(benceno-éter de petróleo)(lit,²⁰⁹ p.f. = 49-50°C), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 1710(C=O); 1650(tienilo-CO-) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,76(1H, dd, $J_{54} = 3,5 \text{ Hz}$ y $J_{53} = 1 \text{ Hz}$; H-C₅ del grupo tienilo); 7,64(1H, dd, $J_{34} = 5 \text{ Hz}$ y $J_{35} = 1 \text{ Hz}$; H-C₃ del grupo tienilo); 7,13(1H, dd, $J_{45} = 3,5 \text{ Hz}$ y $J_{43} = 5 \text{ Hz}$; H-C₄ del grupo tienilo); 3,24(2H, m; tienilo-COCH₂-); 2,84(2H, m; -CH₂CO-); 2,21(3H, s; CH₃CO-).

E.M.: m/e = 182(M⁺, 6%); 167(M⁺-CH₃, 14%); 140(M⁺-C₂H₂O, 18%); 139(167 - CO, 16%); 111(tienilo-CO⁺, 100%); 83(tienilo⁺, 8%).

Base de Mannich(LXI)

A una solución de δ -valerolactona(XXXVII; 400 mg, 4 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 4 mmoles de vinil-litio. Una vez finalizada la adición se agita durante 15 minutos a esa temperatura, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se satura la capa acuosa con cloruro de amonio sólido, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro. Se adiciona dietilamina¹¹⁴(2 ml) y se deja una hora a tempera-

tura ambiente siempre sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtra, se destila el solvente a presión reducida, el residuo se disuelve en éter etílico y se extrae con ácido clorhídrico 5%. Los extractos ácidos se lavan una vez con éter etílico y las soluciones etéreas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro.

La solución ácida se alcaliniza con hidróxido de sodio 10% y se extrae con éter etílico. La fase etérea se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Se elimina el solvente por destilación a presión reducida.

En la fracción neutra(110 mg), se determina por R.M.P., que hay lectona sin reaccionar.

En la fracción básica se obtienen 260 mg de un aceite(rdto 33%), con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3300(-OH); 2900(C-H, est.); 1705(C=O); 1460, 1380(C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 5,3(s; -OH; desaparece con D_2O); 4,3(m; -CH-O-); 3,46-2,3(m; $\text{-CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{-)}_2$); 2,06-1,59(m, metileno); 1,16(d, $J = 6 \text{ Hz}$; $\text{CH}_3\text{-CH-O-}$); 1,05(t, $J = 7 \text{ Hz}$; $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N-}$).

E.M.: $m/e = 201(\text{M}^+, < 1\%); 86(\text{Et}_2\text{-N}^+=\text{CH}_2, 53\%); 29(\text{Et}^+, 100\%)$

1-Tiofenil-5-acetoxi-2-hexanona(LXII)

A una solución de γ -valerolactona(XXXVII; 200 mg, 2 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 2,1 mequiv. de feniltiometil-litio. Una vez finalizada la adición se agita a esa temperatura durante 20 minutos, se

agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El producto crudo obtenido, se disuelve en piridina seca (5 ml), se adiciona anhídrido acético (5 ml) y se deja en reposo durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vuelca sobre agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 5% y luego con agua. Se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre silicagel, eluyendo con benceno y luego aumentando la polaridad gradualmente hasta usar cloroformo puro. Se obtienen 320 mg (rdt 60%) de un aceite, que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2900(C-H, est.); 1720(C=O); 750, 690(aromático monosustituido) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,2(5H, m; hidrógenos aromáticos); 4,89(1H, sext., $J = 6 \text{ Hz}$; $-\overset{|}{\text{CH}}-\text{O}-$);
 3,68(2H, s; $-\text{SCH}_2\text{CO}-$); 2,66(2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$; $-\text{COCH}_2-$); 1,83(2H, m; $-\text{CH}_2-$); 2,00(3H, s; $\text{CH}_3\text{COO}-$); 1,17(3H, d, $J = 6 \text{ Hz}$; CH_3-).

E.M.: $m/e = 268(\text{M}^+ + 2, 0,8\%); 266(\text{M}^+, 12\%); 123(\text{PhSCH}_2^+, 53\%); 101(\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2^+, 95\%); 43(\text{CH}_3\text{CO}^+, 100\%)$.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$, C: 63,14; H: 6,81; S: 12,02

Encontrado

C: 63,24; H: 6,83; S: 12,22

α -Amirina(XXXII)

La α -amirina fue obtenida a partir de hojas de Ilex paraguariensis, según el método descrito por J. Mendive²¹⁰. Dicha obtención se inició luego de extraer las hojas finamente divididas con agua caliente para eliminar la cafeína. El residuo(10 g) así obtenido, se calienta a reflujo con una solución de hidróxido de potasio 5% en etanol(200 ml) durante 3 horas. Se enfría, se agrega agua y se extrae la mezcla con éter de petróleo. Se separa la fase orgánica, se elimina el solvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido(3,22 g) se cromatografía sobre silicagel, eluyendo con éter de petróleo y luego aumentando la polaridad gradualmente hasta benceno puro, obteniéndose un residuo blanco cristalino(1,8 g). Una muestra pura de α -amirina se obtiene por recristalización de su acetil derivado y posterior saponificación. Para eso, el producto obtenido(200 mg) se calienta a reflujo con anhídrido acético(2 ml) durante 30 minutos, se enfría y se filtra. El residuo obtenido(170 mg) se recristaliza de ácido acético, obteniéndose un producto de p.f. = 220-221°C(lit.²¹¹ p.f. = 224-225°C).

Una muestra de acetato de α -amirina(100 mg) se disuelve en hidróxido de potasio 5% en etanol(2,5 ml) y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría, se vuelca sobre igual volumen de agua y se filtra. El producto obtenido(86 mg) se recristaliza de acetona y se sublima; p.f. = 184-186°C (lit.²¹⁰ p.f. = 183-185°C), $\alpha_D^{25} = 90,5$ HCCl₃(c = 0,215), presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3200(-OH) cm⁻¹.

R.M.P.: 5,17(1H, m; hidrógeno vinflico); 3,27(1H, m; $\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$); 2,15-1,18
 (24H, m; metilenos, metinos y HO-); 1,09, 1,02, 0,97, 0,93, 0,81
 (24H, CH_3-).

E.M.: m/e = 426(M^+ , 5%); 218(retro-Diels-Alder; 100%)

α -Amirona(XXXIII)

Una solución de α -amirina(XXXII; 105 mg, 0,246 mmoles) en acetona, se oxida con el reactivo de Jones, bajo atmósfera de nitrógeno, de acuerdo a la técnica descripta(página 145). Se obtienen 95 mg(rdto 91%) de un sólido de p.f. = 123-124°C(metanol)(lit.²¹¹ p.f. = 123-125°C); $\alpha\bigg]_D^{25} = 79,1 \text{ HCCl}_3$ (c = 0,115).

I.R.: 1708(C=O) cm^{-1} .

R.M.P.: 5,19(1H, m; hidrógeno vinflico); 2,50(2H, m; $-\text{CH}_2\text{CO}-$); 1,1, 0,97, 0,92, 0,82(24H; CH_3-).

E.M.: m/e = 424(M^+ , 18%); 409($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 6%); 218(retro-Diels-Alder, 100%).

4-Oxa-A-homours-12-en-3-ona(XXXIV)

A una solución de α -amirona(XXXIII; 50 mg, 0,118 mmoles) en cloruro de metileno(0,6 ml) se le adiciona bicarbonato de sodio sólido(8 mg) y ácido m-cloroperbenzoico(42 mg, 49%). Se deja durante 24 horas a temperatura ambiente, se diluye en éter etílico(10 ml), se lava en forma sucesiva con agua(5 ml), con solución de yoduro de sodio(10%, 5 ml), nuevamente con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. Se seca sobre

sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El análisis cromatográfico revela la presencia de dos productos que se separan por c.c.d. preparativa, sobre silicagel usando como eluyente cloruro de metileno. Se obtienen así 35 mg(rdto 67%) de un compuesto de p.f. = 175-176°C(metanol), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 1730(C=O) cm^{-1} .

R.M.P.: 5,17(1H, m; hidrógeno vinflico); 2,62(2H, t; $-\text{CH}_2\text{COO}-$); 1,48, 1,43, 1,18, 1,07, 0,92, 0,83(24H, CH_3-).

E.M.: m/e = 440(M^+ , 29%); 425($\text{M}^+ - \text{CH}_3-$, 11%); 218(retro-Diels-Alder, 100%).

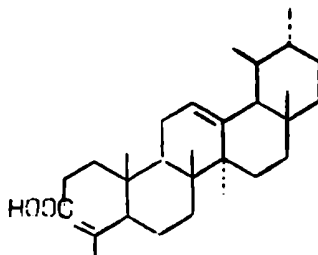
Se obtienen 11 mg(rdto 20%) de otro compuesto de p.f. = 194-196°C (lit.²¹² p.f. = 194-196°C) que posee las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3400-2400($-\text{COOH}$); 1700($-\text{COOH}$) cm^{-1} .

R.M.P.: 5,00(1H, s, b.a.; hidrógeno vinflico); 4,72(1H, s, b.a.; hidrógeno vinflico); 4,52(1H, s, b.a.; hidrógeno vinflico); 1,05, 0,92, 0,88 (21H, CH_3-).

E.M.: m/e = 440(M^+ , 1,5%); 425($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 8%); 218(retro-Diels-Alder, 100%).

La lactona XXXIV, utilizando una técnica descrita en la literatura²¹³, se la transforma en el compuesto ácido aislado anteriormente que posee la siguiente estructura:



3-Metil-4-hidroxi-3,4-secours-12-en-3-ona(XXXV)

A una solución de 4-oxa-A-homours-12-en-3-ona(XXXIV; 150 mg, 0,34 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 0,35 mequiv. de metil-litio(página 139). Una vez terminada la adición se agita a esa temperatura durante 5 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 140 mg(rdo 90%) de un sólido de p.f. = $136-138^{\circ}\text{C}$ (metanol), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3450($-\text{OH}$); 1700($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

R.M.P.: 5,17(1H, m; hidrógeno vinflico); 2,38(2H, m; $-\text{COCH}_2-$); 2,12(3H, s; $\text{CH}_3\text{CO}-$); 1,27, 1,25, 1,12, 1,07, 1,03, 0,90, 0,80(24H; CH_3-).

E.M.: m/e = 456(M^+ , 8%); 438($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 85%); 423(438 - CH_3 , 10%); 395(423 - CO, 24%); 365($\text{C}_{27}\text{H}_{41}^+$, 100%); 218(retro-Diels-Alder, 68%).

3-Butil-4-hidroxi-3,4-secours-12-en-3-ona(XXXVI)

A una solución de 4-oxa-A-homours-12-en-3-ona(XXXIV; 150 mg, 0,34 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 0,35 mequiv. de n-butil-

litio(página 139). Una vez terminada la adición se agita a esa temperatura durante 5 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 155 mg(rdtto 91%) de un sólido de p.f. = 138-139°C(etanol); $\alpha_D^{25} = 86,6$ benceno(c = 0,579), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3490(-OH); 1690(C=O) cm^{-1} .

R.M.P.: 5,19(1H, m; hidrógeno vinflico); 2,72-2,30(4H, m; $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$); 1,28, 1,25, 1,11, 1,07, 1,03, 0,91, 0,89, 0,80(24H; CH_3-).

E.M.: m/e = 498(M^+ , <1%); 480($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 45%); 365($\text{C}_{27}\text{H}_{41}^+$, 64%); 218(retro-Diels-Alder, 74%); 57($n\text{-Bu}^+$, 100%).

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_2$, C: 81,86; H: 11,72

Encontrado C: 82,00; H: 11,80

N-Butil-1-amino-6-decanona(LXVI)

A una solución de N-butil- ϵ -caprolactama²¹⁴(LXV; 500 mg, 2,96 mmol) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 3 mequiv. de n-butil-litio (página 139). Una vez terminada la adición se agita a dicha temperatura durante una hora, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea y se lava con agua. Se extrae la fase etérea con ácido clorhídrico 5%, la fase acuosa se lava con cloruro de metileno, se alcaliniza con hidró-

xido de sodio 30% y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 597 mg(rdt 89%) de un sólido de bajo punto de fusión, que posee las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.(film): 2850(C-H, est.); 1700(C=O); 1640(N-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 3,34(1H, s, b.a.; NH); 2,78-2,13(8H, m; $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$);

1,87-1,09(14H, m; metilenos); 0,9(6H, t^* ; CH_3-).

E.M.: $m/e = 227(M^+, 2\%); 184(M^+ - n\text{-Pr}, 81\%); 86(n\text{-Bu}\overset{+}{\text{N}}\text{H}=\text{CH}_2, 100\%); 57$

($n\text{-Bu}^+$, 13%); $30(\text{H}_2\overset{+}{\text{N}}=\text{CH}_2, 10\%)$.

Benzamida: se prepara a partir de la amina (LXVI) y cloruro de benzoflo²¹⁵, obteniéndose un aceite con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3000(C-H aromático, est.); 2850(C-H, est.); 1705(C=O); 1620

($\text{Ph}\overset{+}{\text{C}}\text{O}-\text{N}-$); 1450(C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,36(5H, s; hidrógenos aromáticos); 3,33(4H, m; $-\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}-\text{CH}_2-$); 2,38

(4H, t, $J = 6,5 \text{ Hz}$; $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$); 1,91-1,06(14H, m; metilenos); 0,9

(6H, t^* ; CH_3-).

E.M.: $m/e = 331(M^+, 10\%); 190(n\text{-Bu}-\overset{\text{COPh}}{\overset{+}{\text{N}}}=\text{CH}_2, 16\%); 105(\text{PhCO}^+, 100\%); 77$

(Ph^+ , 19%).

N-Butil-6-amino-1-fenil-1-hexanona(LXVII)

A una solución de N-butil- ϵ -caprolactama²¹⁴ (LXV, 1 g, 5,92 mmoles)

en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno

no, se agrega una solución etérea conteniendo 6 mmoles de fenil-litio(página 140). Una vez terminada la adición se agita a dicha temperatura durante 1 hora, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea y se la lava con agua. Se extrae la fase etérea con ácido clorhídrico 5%, la fase acuosa se lava con cloruro de metileno, se alcaliniza con hidróxido de sodio 30% y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 1,21 g de un sólido de bajo p.f. (rdt 83%), que posee las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.(film): 3000(C-H aromático, est.); 2850(C-H, est.); 1680(PhCO-);
 1630(-N-H , deformación); 1600(C=C); 1450(C-H, deformación);
 752, 695(aromático monosustituído) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,89(2H, m; hidrógenos orto); 7,43(3H, m; hidrógenos meta y para);
 3,47(1H, s, b.a.; -NH-); 2,79(6H, m; $\text{-COCH}_2\text{---CH}_2\text{NCH}_2\text{-}$); 2,07-1,01
 (10H, m; metilenos); 0,91(3H, t^{*}; $\text{CH}_3\text{-}$).

E.M.: m/e = 247(M^+ , 6%); 204($\text{M}^+ - \text{n-Pr}$, 80%); 142($\text{M}^+ - \text{PhCO}$, 15%); 105
 (PhCO^+ , 53%); 86($\text{n-Bu-NH}^+ = \text{CH}_2$, 100%); 77(Ph^+ , 28%); 57(n-Bu^+ ,
 11%).

Feniltiourea: p.f. = 94,5-95°C(etanol)

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$, C: 72,22; H: 7,91; N: 7,32

Encontrado

C: 72,14; H: 8,05; N: 7,23

2-Hidroxi-5-undecanona(IL)

A una solución de δ -valerolactona(XXXVII; 350 mg, 3,5 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 3,5 mequiv. de *n*-hexil-litio(página 141). Una vez terminada la adición se agita a esa temperatura durante 10 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El residuo líquido se cromatografía en columna de alúmina usando como eluyente éter de petróleo. Luego de eliminada la parafina(proveniente del alquil-litio) se utilizan mezclas de polaridad creciente hasta benceno/ cloroformo 1:1. Se obtienen 556 mg(rdo 85%) de un líquido, con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3420($-\text{OH}$); 2950, 2880(C-H , est.); 1708(C=O); 1370(C-H , deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 3,80(1H, sext., $J = 6 \text{ Hz}$; $-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$); 2,56(2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$; $-\text{COCH}_2-$); 2,43(2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$; $-\text{COCH}_2-\text{n-Pen}$); 2,00(1H, s, b.a.; $-\text{OH}$); 2,04-1,02(10H, m; metilenos); 1,2(3H, d, $J = 6 \text{ Hz}$; $\text{CH}_3-\overset{\cdot}{\text{C}}-\text{O}-$); 0,89(3H, t^* ; CH_3-)(lit. 216 R.M.P.)

E.M.: $m/e = 186$ (M^+ , $< 1\%$); 168($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 66%); 113($\text{n-Hex}-\text{CO}^+$, 42%); 101($\text{M}^+ - \text{n-Hex}$, 27%); 85(n-Hex^+ , 32%); 83($\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+$, 40%); 55(C_4H_7^+ , 100%)

2,5-Undecanodiona(LXXXI)

Una solución de 2-hidroxi-5-undecanodiona(II; 1,02 g, 5,48 mmoles) en acetona, se oxida con el reactivo de Jones de acuerdo a la técnica descrita(página 145). Se obtienen 896 mg(rdto 89%) de un aceite, que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2980, 2950, 2880(C-H, est.); 1708(C=O); 1370(C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 2,69(4H, s; $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$); 2,46(2H, t^{*}; $-\text{COCH}_2-$); 2,17(3H, s; $\text{CH}_3\text{CO}-$); 1,76-1,06(8H, m; metilenos); 0,89(3H, t^{*}; CH_3-)(lit.²¹⁶

R.M.P.).

E.M.: m/e = 184(M⁺, < 1%); 114(M⁺ - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$, 62%); 113(n-Hex-CO⁺, 22%); 99(M⁺ - n-Hex, 62%); 85(n-Hex⁺, 26%); 71(99 - CO, 85%); 43(CH_3CO^+ , 100%).

Dihidrojasmona(LXXXV)

Una solución de 2,5-undecanodiona(LXXXI; 457 mg, 2,48 mmoles) en hidróxido de sodio 2%(4 ml) y etanol(1 ml) se calienta a reflujo durante 6 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Se deja enfriar, se extrae con éter etílico y la fase etérea se lava con agua. Se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Por microdestilación del residuo se obtienen 380 mg de un líquido(rdto 92%), que posee las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2970, 2940, 2890, 2870(C-H, est.); 1675(C=O); 1635(C=C); 1468, 1460, 1445, 1395(C-H, deformación) cm^{-1} .

R.M.P.: 2,67-2,13(6H, m; metilenos alílicos y α al carbonilo); 2,03(3H, s; metilo alílico); 1,65-1,08(6H, m; metilenos); 0,87(3H, t^{*}; CH₃-)
 E.M.: m/e = 166(M⁺, 17%); 151(M⁺- CH₃, 64%); 137(M⁺- C₂H₅, 27%); 123(M⁺- C₃H₇, 25%); 110(M⁺- C₄H₈, 100%); 96(M⁺- C₅H₁₀, 73%); 41(C₃H₅⁺, 77%).

2,4-Dinitrofenilhidrazona: p.f. = 121-122°C(etanol)(lit.²¹⁷ p.f. = 122°C)

(Z)-2-Hidroxi-8-undecen-5-ona(L)

A una solución de δ -valerolactona(XXXVII; 1,2 g, 12 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución etérea conteniendo 12,1 mequiv. de(Z)-3-hexenil-litio (página 142). Una vez finalizada la adición se agita a dicha temperatura durante 10 minutos, se agrega agua y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El residuo líquido se cromatografía en columna de alúmina, usando como eluyente benceno y luego mezclas de polaridad creciente hasta benceno/ cloroformo 1:1. Se obtienen 1,435 g(rdt 65%) de un líquido, con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3400(-OH); 2980, 2940, 2900, 2845(C-H, est.); 1700(C=O); 1450, 1405, 1370(C-H, deformación) cm⁻¹.

R.M.P.: 5,35(2H, m; hidrógenos vinílicos); 3,79(1H, sext., J = 6 Hz; -CH¹-O-):
 2,74-1,48(10H, m; metilenos); 2,33(1H, s, b.a.; -OH; desaparece con

O_2O); 1,18(3H, d, $J = 6$ Hz; $CH_3-\overset{|}{CH}-O-$); 0,94(3H, t, $J = 8$ Hz; CH_3-).

E.M.: $m/e = 184$ (M^+ , 3%); 166($M^+ - H_2O$, 13%); 111($C_7H_{11}O^+$, 66%); 98

($C_6H_{10}O^+$, 92%); 83($C_6H_{11}^+$, 100%); 55($C_4H_7^+$, 41%).

(Z)-8-Undecen-2,5-diona(XII)

A una suspensión de clorocromato de piridonio¹⁸⁶(650 mg, 3,03 mmoles) y acetato de sodio(33 mg, 0,4 mmoles) en cloruro de metileno anhidro(2,5 ml) agitada magnéticamente, se adiciona de una vez(Z)-2-hidroxi-8-undecen-5-one (L; 368 mg, 2 mmoles) en cloruro de metileno(2,5 ml). Se agita durante 3 horas, se agrega éter etílico anhidro, se decanta el líquido y el residuo insoluble se lava tres veces con éter etílico. Los extractos etéreos combinados se pasan por una columna de silicagel, se elimina el solvente por destilación a presión reducida y se obtienen 604 mg(rdo 94%) de un residuo líquido, con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2980, 2940, 2900(C-H, est.); 1710(C=O); 1405, 1365(C-H, deformación)
 cm^{-1} .

R.M.P.: 5,37(2H, m; hidrógenos vinílicos); 2,68(4H, s; $-COCH_2CH_2CO-$); 2,43
 (2H, t^{*}; $-COCH_2-$); 2,29-1,73(4H, m; metilenos); 2,18(3H, s; CH_3CO-);
 0,94(3H, t, $J = 7$ Hz; CH_3-).

E.M.: $m/e = 182$ (M^+ , 8%); 124($M^+ - C_5H_8$, 19%); 99($M^+ - C_6H_{11}$, 53%); 83($C_6H_{11}^+$,
 13%); 71($C_4H_7O^+$, 50%); 43(CH_3CO^+ , 100%).

cis-Jasmona(VII)

Se disuelve(Z)-8-undecen-2,5-diona(XII; 560 mg, 3,07 mmoles) en hidróxido de sodio 0,5 N(5 ml) y etanol(1,4 ml) y se calienta a reflujo durante 5 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Se deja enfriar, se extrae con éter de petróleo y la fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. Por microdestilación del residuo se obtienen 410 mg(rdt 82%) de un líquido con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 2900(C-H, est.); 1680(C=O); 1645(C=C) cm^{-1} .

R.M.P.: 5,27(2H, m; hidrógenos vinílicos); 2,98(2H, d, $J = 6$ Hz, metileno alílico a los dos dobles enlaces); 2,68-1,72(6H, m; metilenos); 2,07(3H, s; metilo alílico); 0,98(3H, t, $J = 8$ Hz; CH_3 -)(lit. R.M.P.).

E.M.: $m/e = 164$ (M^+ , 100%); 149($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 51%); 135($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 43%); 110($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_6$, 69%); 79($\text{C}_5\text{H}_3\text{O}^+$, 62%).

2,4-Dinitrofenilhidrazona: p.f. = 114-116°C(etanol)(lit. ¹⁶⁰ p.f. = 115-117°C)

Ditiobenzoato de metilo(LXX)

A una solución de disulfuro de carbono(1 g, 13,16 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución estérea conteniendo 13,2 mequiv. de fenil-litio(página 140) y ioduro de metilo(2 ml). Una vez terminada la adición se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega agua, se separa la fase estérea

y se la lava, primero con agua y luego con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El producto obtenido se destila al vacío obteniéndose 1,15 g(rdt 52%) de un líquido de p.e = 140-142/10 Torr.(lit.¹³¹ p.e. = 145°C/ 12 Torr.), que posee las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3000(C-H aromático, est.); 2960, 2850(C-H, est.); 1600(C=C) cm^{-1} .

R.M.P.: 8,02(2H, m; hidrógenos orto); 7,38(3H, m; hidrógenos meta y para);

2,74(3H, s; CH_3).

E.M.: m/e = 170($\text{M}^+ + 2$, 1,7%); 168(M^+ , 17%); 121(PhCS^+ , 100%); 77(Ph^+ , 26%).

Ditiobenzoato de etilo(LXXI)

A una solución de disulfuro de carbono(1g, 13,16 mmoles) en éter etílico anhidro, enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se le agrega una solución etérea conteniendo 13,2 mequiv. de fenil-litio(página 140) y yoduro de etilo(2 ml). Una vez terminada la adición se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega agua, se separa la fase etérea y se la lava primero con agua y luego con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida. El producto obtenido se destila al vacío obteniéndose 910 mg(rdt 38%) de un líquido de p.e. = 159-161°C/10 Torr.(lit.¹³¹ p.e. = 164/ 12 Torr.), que posee las siguientes propiedades

espectroscópicas:

I.R.: 3000(C-H aromático, est.); 2950, 2880, 2830(C-H, est.); 1600(C=C)
cm⁻¹.

R.M.P.: 7,95(2H, m; hidrógenos orto); 7,36(3H, m; hidrógenos meta y para);
3,34(2H, c, J = 7 Hz; -CH₂-); 1,37(3H, t, J = 7 Hz; CH₃-).

E.M.: m/e = 184(M⁺ + 2, 1,8%); 182(M⁺, 18%); 121(PhCS⁺, 100%); 77(Ph⁺,
26%).

(Z)-1,2-Dimetiltio-1,2-difeniletileno(LXXII)

a) En ausencia de RX

A una solución etérea conteniendo 0,9 mequiv. de metil-litio(página 139), enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución de ditiobenzoato de metilo(LXX; 100 mg, 0,595 mmoles) en éter etílico anhidro(3 ml). Finalizado el agregado se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se agrega agua, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 78 mg(rdto 96%) de un sólido de p.f. = 95-97°C(metanol), que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 1600, 1500(aromático); 730, 690(C-H, deformación fuera del plano, aromático monosustituido) cm⁻¹.

R.M.P.: 7,06(5H, s; hidrógenos aromáticos); 1,93(3H, s; CH₃-)(lit.¹³⁴

R.M.P.).

E.M.: m/e = 274(M⁺ + 2, ,8%); 272(M⁺, 65%); 257(M⁺- CH₃, 6%); 210

PhC=CPh⁺, 100%).

$$\begin{array}{c} \text{PhC}=\text{CPh}^+ \\ | \\ \text{S} \end{array}$$

Microanálisis: Calculado para C₁₆H₁₆S₂, S: 23,50

Encontrado

S: 23,28

b) En presencia de RX

A una solución etérea conteniendo 0,6-1,5 mequiv. de metil-litio(página 139), enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución de ditiobenzoato de metilo(LXX; 100 mg, 0,595 mmol) en éter etílico anhidro(5 ml) y luego el ioduro de alquilo(1 ml). Finalizado el agregado se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 2 horas en el caso de utilizar ioduro de metilo o durante 12 horas si se utiliza ioduro de etilo. Se agrega agua, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose un sólido de p.f. = 95-97°C(metanol)(ver Capítulo 2, página 99), cuyos espectros son idénticos al producto obtenido en la parte a).

Reacción de fenil-litio con ditiobenzoato de metilo(LXX)

a) En ausencia de RX

A una solución etérea conteniendo 1 mequiv. de fenil-litio(página 140), enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución de ditiobenzoato de metilo(LXX; 100 mg, 0,595 mmoles) en éter etílico anhidro. Finalizado el agregado se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 2,5 horas. Se agrega agua, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida, obteniéndose 112 mg de un líquido. El residuo líquido se cromatografía en columna de silicagel usando como eluyente éter de petróleo/ benceno 1:1 y posteriormente benceno puro, aislándose dos productos, ambos sólidos

1) Mezcla de isómeros E y Z de 1-feniltio-2-metiltio-1,2-difeniletileno(LXXIV), con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 3070, 3040(C-H aromático, est.); 2950(C-H, est.); 1600(aromático); 750, 700(C-H, deformación fuera del plano; aromático monosustituído) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,2(15H, m; hidrógenos aromáticos); 1,9 y 1,77(3H, singuletes; metilos de las formas E y Z).

E.M.: m/e = 336($\text{M}^+ + 2$, 5%); 334(M^+ , 27%); 210($\text{PhC}=\underset{\text{S}}{\text{CPh}}^+$, 100%).

2) 1,2-Difeniltio-1,2-difeniletileno(LXXIII), p.f. = $162-163^{\circ}\text{C}$ (metanol)

(lit. ¹³³ p.f. = $162-163^{\circ}\text{C}$), con las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R.: 1590(aromático); 745, 705(C-H, deformación fuera del plano, aromático monosustituído) cm^{-1} .

R.M.P.: 7,26(m, hidrógenos aromáticos).

E.M.: m/e = 398($\text{M}^+ + 2$, 15%); 396(M^+ , 100%); 287($\text{M}^+ - \text{SPh}$, 75%); 210
 ($\text{PhC}=\underset{\text{S}}{\text{C}}\text{Ph}^+$, 78%); 178(210 - S, 54%).

b) En presencia de RX

A una solución etérea conteniendo 1 mequiv. de fenil-litio(página 140), enfriada a -78°C y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se agrega una solución de ditiobenzoato de metilo(LXX; 100 mg, 0,595 mmoles) en éter etílico anhidro y luego 2 ml de ioduro de alquilo. Finalizado el agregado se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 2,5 horas en el caso de utilizar ioduro de metilo y durante 12 horas si se utiliza ioduro de etilo. Se agrega agua, se separa la fase etérea y se la lava con solución saturada de cloruro de amonio. La solución etérea se seca con sulfato de magnesio anhidro y se elimina el solvente por destilación a presión reducida.

Los productos crudos de estas reacciones fueron analizados por c.g.l. (fase líquida: SE-30 3% sobre Chromosorb W(60-80), temperatura de la cámara de inyección: 280°C , temperatura del detector: 310°C , temperatura de la columna: desde temperatura inicial 180°C hasta temperatura final 280°C , velocidad del programa $4^\circ\text{C}/\text{min}$.). Los resultados de este análisis se comentan en la Discusión(página 100).

El residuo líquido obtenido en la reacción entre ditiobenzoato de

metilo y fenil-litio en presencia de ioduro de metilo se cromatografía en columna de silicagel usando como eluyente éter de petróleo/ benceno 1:1 y posteriormente benceno puro, aislándose una mezcla de los isómeros E y Z de 1,2-dimetiltio-1,2-difeniletileno(LXXII), que presenta el siguiente espectro de resonancia magnética protónica:

R.M.P.: 7,4 y 7,08(5H, singuletes; hidrógenos aromáticos de los isómeros E y Z); 1,94 y 1,73(3H, singuletes, metilos de los isómeros Z y E).

El espectro de resonancia magnética protónica de la mezcla de isómeros coincide con la suma de él del isomero Z aislado(página 180) y el del isómero E descrito en la literatura¹³⁴. Además, la mezcla tiene el mismo tiempo de retención, en c.g.l., que el isómero Z aislado.

Resumen

Esta Tesis tuvo por objeto el estudio de la reacción de compuestos organolíticos con lactonas saturadas y con otros derivados de ácido.

En ella se describen:

1) Antecedentes del trabajo efectuado

- a) La constitución de los compuestos organolíticos y sus métodos de preparación.
- b) Reacciones de compuestos organolíticos con aldehídos, cetonas, disulfuro de carbono, ditioésteres, ácidos carboxílicos y derivados de ácido, haciendo especial hincapié en los antecedentes existentes en sus reacciones con lactonas. Debido a la similitud que existe entre las reacciones de los compuestos organolíticos y las de los reactivos de Grignard también se incluye, en forma breve, un comentario sobre las reacciones de estos últimos con los sustratos nombrados anteriormente, en especial con lactonas y enol lactonas.
- c) Se presenta un resumen de los métodos de síntesis de las 1,4- y 1,5-dicetonas.

2) Trabajo efectuado

En primer lugar, tomando como modelo la reacción de δ -valerolactona con n-butil-litio, se determinaron las condiciones experimentales óptimas para la obtención de la correspondiente hidroxiketona con excelentes rendimientos, encontrándose además que, en condiciones similares, el reactivo de Grignard no da resultados satisfactorios, ya que o no se produce reacción o se obtienen mezclas de la hidroxiketona y del diol correspondiente, con lo cual se descarta su uso como reacción de interés sintético.

Una vez determinadas las condiciones experimentales más adecuadas

para la obtención de la hidroxiketona, se estudió el rango de aplicación de la misma, comprobándose que se obtienen muy buenos rendimientos con compuestos alquil y aril líticos y con lactonas de naturaleza diversa en lo que respecta al tamaño del ciclo y a la naturaleza primaria, secundaria o terciaria del átomo de carbono unido al átomo de oxígeno.

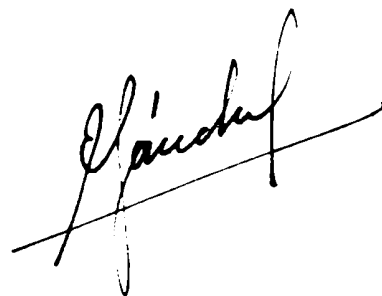
Utilizando las mismas condiciones experimentales que en las reacciones anteriores, se estudió la reacción de N-butil- ϵ -caprolactama con n-butil y fenil-litio, obteniéndose en ambos casos muy buenos rendimientos de las correspondientes cetoaminas. En cambio, el anhídrido glutárico reacciona con n-butil-litio obteniéndose un rendimiento muy bajo del correspondiente cetoácido. Por reacción de disulfuro de carbono con fenil-litio en presencia de un halogenuro de alquilo, se obtienen los ditióésteres correspondientes, los cuales reaccionan con los compuestos organolíticos para dar productos análogos a los que, según la literatura, se obtienen por reacción con los reactivos de Grignard.

Utilizando la reacción de compuestos organolíticos con lactonas saturadas se diseñó una secuencia que permite la síntesis de cetoácidos, de lactonas saturadas sustituidas, de 1,4- y 1,5-dicetonas. Como ejemplo de su aplicación, se describen síntesis de un producto natural como la cis-jasmona, su derivado la dihidrojasmona y un isómero del 4-ipomeanol, todos obtenidos mediante secuencias muy breves y alto rendimiento total.

Las propiedades espectroscópicas de los productos obtenidos se discuten en forma breve en cada uno de los casos.

3) Parte experimental

En ella se detallan las técnicas empleadas para la síntesis, aislamiento y caracterización de todas las sustancias obtenidas, así como de varios de los intermediarios.

A handwritten signature, possibly reading "G. L. H.", written in dark ink.A large, stylized handwritten signature, possibly reading "J. G. H.", written in dark ink.

Bibliografía

1. A.H. Cowley y W.D. White, J. Amer. Chem. Soc., 91, 34(1969).
2. G.R. Peyton y W.H. Glaze, Theor. Chim. Acta, 13, 259(1969).
3. L.D. Mc Keever y R. Waack, Chem. Comm., 750(1969).
4. R. Waack, L.D. Mc Keever y M.A. Doran, Chem. Comm., 117(1969).
5. H.L. Lewis y T.L. Brown, J. Amer. Chem. Soc., 92, 4664(1970).
6. P.D. Bartlett, C.V. Gaebel y W.P. Weber, J. Amer. Chem. Soc., 91, 7425(1969).
7. J.A. Ladd y J. Parker, J. Organometal. Chem., 28, 1(1971).
8. T.V. Talalaeva, A.N. Rodionov y K.A. Kocheshkov, Doklady Akad. Nauk SSSR, 140, 847(1961); Chem. Abstr., 56, 5989f(1962).
9. A.P. Batalov, Zhur. Obsch. Khim., 41, 158(1971); Chem. Abstr., 75, 19587s (1971).
10. E. Grovenstein Jr. y Y.M. Cheng, Chem. Comm., 101(1970).
11. J.A. Beel, H.C. Clark y D.J. Whyman, J. Chem. Soc., 4423(1962).
12. R. West y W.H. Glaze, J. Org. Chem., 26, 2096(1961).
13. D.Y. Curtin y W.J. Koehl, J. Amer. Chem. Soc., 84, 1967(1962).
14. T.D. Perrine y H. Rapoport, Analyt. Chem., 20, 635(1948).
15. D.J. Peterson, J. Org. Chem., 32, 1717(1967).
16. H. Gilman y J.W. Morton Jr., Org. Reactions, 8, 258(1954).
17. J.M. Mallen y R.L. Bebb, Chem. Rev., 69, 693(1969).
18. W. Schlenk y E. Bergmann, Annalen, 463, 98(1928).
19. G.C. Eberhardt y W.A. Butte, J. Org. Chem., 29, 2928(1965).
20. M.D. Rausch y D.J. Ciappenelli, J. Organometal. Chem., 10, 127(1967).
21. C. Osuch y R. Levine, J. Amer. Chem. Soc., 78, 1723(1956).

22. G. Köbrich, K. Flory y W. Drischel, *Angew. Chem. Int. Edn.*, 3, 513(1964).
23. H. Daniel y G. Paetsh, *Chem. Ber.*, 101, 1445(1968).
24. D.J. Cram, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, New York (1965).
25. D.A. Shirley y B.J. Reeves, *J. Organometal. Chem.*, 16, 1(1969).
26. E.J. Corey y D. Seebach, *J. Org. Chem.*, 31, 4097(1966).
27. S. Gronowitz y B. Eriksson, *Arkiv. Kemi*, 21, 335(1963); *Chem. Abstr.*, 59, 13918f(1963).
28. V. Ramanatham y R. Levine, *J. Org. Chem.*, 27, 1216(1962).
29. H. Gilman y D.A. Shirley, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 1870(1949).
30. H. Gilman y A.L. Jacoby, *J. Org. Chem.*, 3, 108(1938).
31. H. Gilman, W. Langham y A.L. Jacoby, *J. Amer. Chem. Soc.*, 61, 106(1939).
32. G. Wittig, U. Pockels y N. Dröge, *Ber.*, 71, 1903(1938).
33. H. Gilman, W. Langham y F.W. Moore, *J. Amer. Chem. Soc.*, 62, 2327(1940).
34. H.J.S. Winkler y H. Winkler, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 964(1966).
35. D.E. Applequist y D.F. O'Brien, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 743(1963).
36. H. Gilman y R.G. Jones, *Org. Reactions*, 6, 339(1951).
37. H.J.S. Winkler y H. Winkler, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 969(1966).
38. G. Beinert, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3223(1961).
39. M.M. de Bertorello y H.E. Bertorello, *J. Organometal. Chem.*, 23, 285(1970).
40. D. Seyferth y T.F. Jula, *J. Organometal. Chem.*, 8, P13(1967).
41. D. Seyferth y M.A. Weiner, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 3583(1961).
42. D. Seyferth y L.G. Vaughan, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 883(1964).
43. M.S. Kharash y O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*,

Constable, London, 1954.

44. J.D. Röhler, J. Org. Chem., 38, 904(1973).
45. C.G. Swain y L. Kent, J. Amer. Chem. Soc., 72, 518(1950).
46. P. Beak y J.W. Worley, J. Amer. Chem. Soc., 94, 597(1972).
47. H. Gilman y P.R. Van Ess, J. Amer. Chem. Soc., 55, 1258(1933).
48. H.F. Bluhm, H.V. Donn y H.O. Zook, J. Amer. Chem. Soc., 77, 4406(1955).
49. P.H. Ogden y G.C. Nicholson, Tetrahedron Letters, 3553(1968).
50. G. Vavon y J. Thiec, Compt. Rend., 233, 1290(1951).
51. W.G. Dauben, R.C. Tweit y C. Mannerskantz, J. Amer. Chem. Soc., 76, 4420
(1954).
52. J. Meinwald, A. Lewis y P.G. Gassman, J. Amer. Chem. Soc., 84, 977(1962).
53. J. Meinwald, C.B. Jensen, A. Lewis y C. Swithenbank, J. Org. Chem., 29,
3469(1964).
54. T.L. Brown, Acc. Chem. Res., 1, 23(1968).
55. M. Schlosser, J. Organometal. Chem., 8, 81(1967).
56. H.O. House y T.M. Bare, J. Org. Chem., 33, 943(1968).
57. P. Doyle, J.R. Maclean, R.D.H. Murray, W. Parker y R.A. Raphael, J. Chem.
Soc., 1344(1965).
58. K. Mislow y C.L. Hamermesch, J. Amer. Chem. Soc., 77, 1590(1955).
59. R.Ya. Levina, I.G. Bolesov, I.H. Wu y N.P. Samoilova, Zh. Org. Khim., 2,
1897(1966). Chem. Abstr., 66, 55179(1967).
60. J. Meinwald, J.W. Wheeler, A.A. Nimetz y J.S. Liu, J. Org. Chem., 30, 1038
(1965).
61. J.K. Crandal y L.H.C. Lin, J. Amer. Chem. Soc., 89, 4526(1967)

62. M.M. Green y C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc., 89, 5190(1967).
63. H.O. House y B.M. Trost, J. Org. Chem., 30, 2502(1965).
64. C.K. Bradsher y S.T. Webster, J. Amer. Chem. Soc., 79, 393(1957).
65. T.V. Talalaeva, G.V. Kazennikova y K.A. Kocheshkov, Zh. Obshch. Khim.,
29, 1593(1959); J. Gen. Chem.(USSR), 29, 1566(1959).
66. C.H. Heathcok, L.G. Gulik y T. Dehlinger, J. Heterocycl. Chem., 6, 141
(1969).
67. H.E. Zimmerman, J. Org. Chem., 20, 549(1955).
68. E.A. Braude y J.A. Coles, J. Chem. Soc., 2012(1950).
69. E.A. Braude y C.J. Timmons, J. Chem. Soc., 2000(1950).
70. L.M. Jackman y J.W. Lown, J. Chem. Soc. 3776(1962).
71. C. Wynberger y C.L. Habraken, J. Heterocycl. Chem., 6, 545(1969).
72. P.D. Bartlett, C.V. Goebel y W.P. Weber, J. Amer. Chem. Soc., 91, 7425
(1969).
73. R.M. Magid y J.G. Welch, J. Amer. Chem. Soc., 90, 5211(1968).
74. R. Breslow y M. Douek, J. Amer. Chem. Soc., 90, 2698(1968).
75. P.D. Bartlett, S. Friedman y H. Stiles, J. Amer. Chem. Soc., 75, 1771(1953).
76. M.J. Jorgenson, Org. Reactions, 18, 1(1970).
77. J. Klein, Tetrahedron, 20, 465(1964).
78. H. Gilman y R.H. Kirby, J. Amer. Chem. Soc., 63, 2046(1941).
79. J. Meinwald, J. Amer. Chem. Soc., 77, 1617(1955).
80. F.J. Impastato y H.M. Walborsky, J. Amer. Chem. Soc., 84, 4838(1962).
81. C.C. Kloppeburg y J.P. Wibaut, Rec. Trav. Chim., 65, 393(1946).
82. W.L. Ruigh, U.S. Patent, 2, 317, 303. Abril 20, 1943; Chem. Abstr., 37,

5830^B(1943).

83. H. Gilman y J.L. Towle, Rec. Trav. Chim., 69, 428(1950).
84. M.G.J. Beets, Rec. Trav. Chim., 63, 120(1944).
85. H.D. Locksley y I.G. Murray, J. Chem. Soc.(C), 392(1970).
86. R.C. Fuson y B. Vittimberga, J. Amer. Chem. Soc., 79, 6030(1957).
87. R.C. Fuson, W.E. Smith y W.C. Hammann, J. Org. Chem., 19, 674(1954).
88. D.Y. Curtin, H.W. Johnson Jr. y E.C. Steiner. J. Amer. Chem. Soc., 77, 4566(1955).
89. M.W. Logue, J. Org. Chem., 39, 3455(1974).
90. R. Finding y U. Schmidt, Angew. Chem. Int. Edn., 9, 456(1970).
91. A.G. Brook, J.M. Duff y D.G. Anderson, Can. J. Chem., 48, 561(1970).
92. L.I. Zakharkin y A.A. Kazantsev, Zhur. Obsch. Khim., 37, 554(1967); Chem. Abstr., 67, 43854g(1967).
93. W.E. Parham y R.H. Piccirilli, J. Org. Chem., 41, 1268(1976).
94. A.G. Brook y J.M. Duff, Can. J. Chem., 51, 2024(1973).
95. P.T. Izzo y S.R. Safir, J. Org. Chem., 24, 701(1959).
96. M.R. Bell, A.M. Zalay, R. Oesterkin, P. Schave y G.O. Potts, J. Medicin. Chem., 13, 664(1970).
97. E.R. Talaty, L.M. Pankow y D.D. Delling, Synth. Commun., 4, 143(1974).
98. L.A. Pavlova y I.V. Samartseva, Zhur. Org. Khim., 4, 716(1968); Chem. Abstr., 69, 2792(1968).
99. A.D. Petrov, E.B. Sokolova y C.L. Kao, Zhur. Obsch. Khim., 30, 1107(1960); Chem. Abstr., 55, 374i(1961).
100. E.J. Corey y D. Seebach, Angew. Chem. Int. Edn., 4, 1077(1965).

101. D.J. Cram, A. Langemann, J. Allinger y K.F. Kopecky, J. Amer. Chem. Soc., 81, 5740(1959).
102. D. Greene y N.N. Lowry, J. Org. Chem., 32, 875(1967).
103. J.A. Gautier, M. Miocque y C. Lafontaine, Bull. Soc. Chim. Fr., 1117(1960).
104. V. Ramanathan y R. Levine, J. Org. Chem., 27, 1216(1962).
105. J.E. Dubois, B. Leheup, F. Hennequin y P. Bauer, Bull. Soc. Chim. Fr., 1150(1967).
106. W. Döpke y U. Mücke, Z. Chem., 13, 104(1974).
107. H. Ogura, H. Takahashi y T. Itoh, J. Org. Chem., 37, 72(1972).
108. E.W. Colvin, R.A. Raphael y J.S. Roberts, Chem. Comm., 858(1971).
109. H. Ooura y H. Takahashi, Synth. Commun., 3, 135(1973).
110. J.C. Combret, Compt. Rend., 264, 622(1967).
111. P. Yates, G.D. Abrams y S. Goldstein, J. Amer. Chem. Soc., 91, 6869(1969).
112. E. Piers, R.W. Britton y W. de Waall, Can. J. Chem., 47, 4307(1969).
113. A.K. Torrence y A.R. Pinder, Tetrahedron Letters, 745(1971).
114. N. Cohen, B.L. Banner, J.F. Blount, M. Tsai y G. Saucy, J. Org. Chem., 38, 3229(1973).
115. W.H. Urry, F.W. Stacey, E.S. Huyser y O.O. Juveland, J. Amer. Chem. Soc., 76, 450(1954).
116. G. Gamboni, H. Schimz y A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta, 37, 964(1954).
117. L. Henry, Compt. Rend., 143, 1221(1906).
118. M.S. Newman, W.S. Fones y W.I. Booth, J. Amer. Chem. Soc., 67, 1053(1945)
119. V.N. Belov y Y.I. Tarnopol'skii, Zhur. Org. Khim., 1, 634(1965); Chem. Abstr., 63, 5579g(1965).

120. D. Taub, N.N. Girotra, R.D. Hoffsommer, C.H. Kuo, H.L. Slates, S. Weber y N.L. Wendler, Tetrahedron, 24, 2443(1968).
- 121a. G.R. Pettit y J.R. Dias, J. Org. Chem., 37, 973(1972).
- 121b. G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, R.V. Coombs y J. Tsuji, J. Amer. Chem. Soc., 87, 275(1965).
- 121c. L.B. Barkley, M.W. Farrar, W.S. Knowles, H. Raffelson y Q.E. Thompson, J. Amer. Chem. Soc., 76, 5014(1954).
- 121d. E.J. Corey, H.J. Hess y S. Proskow, J. Amer. Chem. Soc., 85, 3979(1963).
122. Y.S. Rao, Chem. Rev., 76, 625(1976).
123. F.F. Blick y B.A. Brown, J. Org. Chem., 26, 3685(1961).
124. A. Schomberg, A. Stephenson, H. Kalschmitt, E. Petersen y H. Schulten, Ber., 66, 237(1933).
125. F. Bloch, Compt. Rend., 206, 679(1938).
126. R.W. Bost y O.L. Shealy, J. Amer. Chem. Soc., 73, 24(1951).
127. A. Kjaer, Acta Chem. Scand., 6, 327(1952).
128. G. Alliger, G.E.P. Smith Jr., E.L. Carr y H.P. Stevens, J. Org. Chem., 14, 962(1949).
129. O. Emmerling, Chem. Ber., 28, 2882(1895).
130. R. Mayer, S. Scheithauser y D. Kunz, Chem. Ber., 99, 1393(1966).
131. J. Meijer, P. Vermeer y L. Brandsma, Rec. Trav. Chim., 92, 601(1973).
132. D. Paquer, Bull. Soc. Chim. Fr., 1439(1975).
133. P. Beak y J.W. Worley, J. Amer. Chem. Soc., 94, 597(1972).
134. L. Léger y M. Saquet, Bull. Soc. Chim. Fr., 657(1975).
135. M. Dagonneau y J. Vialle, Tetrahedron, 30, 3119(1974).

136. P. Bosshard y C.H. Eugster, *Advan. Heterocycl. Chem.*, 2, 377(1966).
137. E. Baltazzi y L.I. Krimen, *Chem. Rev.*, 63, 511(1963).
138. D.E. Wolf y K. Folkers, *Org. Reactions*, 6, 410(1951).
139. S. Gronovitz, *Advan. Heterocycl. Chem.*, 1, 1(1963).
140. R.A. Ellison, *Synthesis*, 397(1973).
141. G. Rio y A. Lecas-Nawrocka, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 317(1976).
142. G. Stork y R. Borch, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 935(1964).
143. J.H. Helberger, *Liebigs Ann. Chem.*, 522, 269(1936).
144. A. Takeda, H. Hoshishima y S. Torii, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 39, 1354(1966);
Chem. Abstr., 65, 10487h(1966).
145. M. Bogavac, H. Lapin, V. Arsenijevic y H. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*,
4437(1969).
146. H.C. Ho, T.L. Ho y C.M. Wong, *Can. J. Chem.*, 50, 2718(1972).
147. T. Sakan, Y. Mori y T. Yamazaki, *Chem. Letters*, 713(1973).
148. T. Mukaiyama, M. Araki y H. Takei, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 4763(1973).
149. M. Araki, S. Sakata, H. Takei y T. Mukaiyama, *Chem. Letters*, 687(1974).
150. D.C. Owsley, J.M. Nelke y J.J. Bloomfield, *J. Org. Chem.*, 38, 901(1973).
151. T.L. Ho, *Synth. Commun.*, 4, 265(1974).
152. D. Seebach y R. Bürstinghaus, *Angew. Chem.*, 87, 37(1975).
153. W.B. Sudweeks y H.S. Broadbent, *J. Org. Chem.*, 40, 1131(1975).
154. J. Gosteli, *Helv. Chim. Acta*, 55, 451(1972).
155. T. Cuvigny, M. Larcheveque y H. Normant, *Tetrahedron Letters*, 1237(1974).
157. E.J. Corey y D. Enders, *Tetrahedron Letters*, 11(1976).
158. M. Larcheveque, G. Valette, T. Cuvigny y H. Normant, *Synthesis*, 256(1975).

159. W. Treff y H. Werner, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 68, 640(1935).
160. G. Büchi y H. Wüest, J. Org. Chem., 31, 977(1966).
161. K. Sisido, Y. Kawasima y T. Isida, Parfum. Essent. Oil Record. 57, 364
(1966).
162. L. Crombie, P. Hemesley y G. Pattenden, J. Chem. Soc.(C), 1024(1969).
163. M. Fetizon y J. Schalbar, Fr. Ses Parfums, 12, 330(1969); Chem. Abstr.,
72, 42886(1970).
164. A.J. Birch, K.S. Keogh y V.R. Mandapur, Aust. J. Chem., 26, 2671(1973).
165. J.E. Mc Murray y J. Melton, J. Amer. Chem. Soc., 93, 5309(1971).
166. R.A. Ellison y W.D. Woessner, Chem. Comm., 529(1972).
167. T. Wakamatsu, K. Akaba y Y. Ban, Tetrahedron Letters, 3093(1974).
168. P. Bakuzis y M.L.F. Bakuzis, J. Org. Chem., 42, 2362(1977).
169. W.F. Berkowitz, J. Org. Chem., 36, 341(1972).
170. P. Grieco, J. Org. Chem., 37, 2363(1972).
171. E.E. Blaise y M. Montagne, Compt. Rend., 180, 1345(1925).
172. D. Chakravarti y N.K. Roy, J. Indian Chem. Soc., 41, 65(1964); Chem.
Abstr., 60, 14419b(1964).
173. N.I. Shuikin, I.F. Bel'skii y G.K. Vasilevskaya, Izvest. Akad. Nauk SSSR,
Otdel. Khim. Nauk., 363(1961); Chem. Abstr., 55, 17629a(1971).
174. W. Ried y W. Kunstmann, Chem. Ber., 100, 605(1967).
175. Y. Michiko, Chem. Letters, 89(1975).
176. H.L. Brown, G.L. Buchanan, A.C.W. Curran y G.W. McLay, Tetrahedron, 24,
4565(1968).

177. H. Arzeno, J. Comín y E. Sánchez, " Estudio Químico de α -Amirina ",
VI° Congreso Farmaceutico y Bioquímico Argentino, Mar del Plata, 1975.
178. P.D. Bartlett y E.B. Lefferts, J. Amer. Chem. Soc., 77, 2804(1955).
179. M. Stiles y R.P. Mayer, J. Amer. Chem. Soc., 81, 1501(1959).
180. B.J. Wilson, Nutr. Rev., 31, 73(1973).
181. D.T.C. Yang y S.W. Pelletier, Organic Preparations and Procedures 2, 221
(1975).
182. M.R. Boyd, L.T. Burka, T.M. Harris y B.J. Wilson, Biochim. Biophys. Acta,
337, 184(1974).
183. C.R. Johnson y D. McCants Jr., J. Amer. Chem. Soc., 86, 2935(1964).
184. P.G. Gassman y G.D. Richmond, J. Org. Chem., 31, 2355(1966).
185. E. Honkanen, T. Moisio y P. Karvonen, Acta Chem. Scand., 19, 370(1965).
186. E.J. Corey y J.W. Suggs, Tetrahedron Letters, 2647(1975).
187. G. Pattenden, L. Crombie y P. Hemesley, Org. Mass. Spectrom., 2, 719(1973).
188. H. Gilman, E.A. Zoellner y W. M. Selby, J. Amer. Chem. Soc., 55, 1252(1933).
189. D.E. Applequist y D.F. O' Brien, J. Amer. Chem. Soc., 85, 743(1963).
190. H. Normant, Bull. Soc. Chim. Fr., 728(1957).
191. O. Sayferth y F.G.A. Stone, J. Amer. Chem. Soc., 79, 515(1957).
192. P.M. McCurry Jr. y R.K. Singh, J. Org. Chem., 39, 2316(1974).
193. G.W. Stacy, M. Samikhan, H. Moe, C.R. Bresson y S.L. Razniak, J. Org. Chem.,
31, 1757(1966).
194. K. Bowden, I.M. Heilbron, E.R.H. Jones y B.C.L. Weedon, J. Chem. Soc.,
39(1946).
195. H. Hunsdiecker, Ber., 758, 447(1942).

196. H. Hunsdiecker, Ber., 758, 455(1942).
197. D.M. Bailey y R.E. Johnson, J. Org. Chem., 35, 3574(1970).
198. H. Normant, Compt. Rend., 227, 285(1948).
199. J. Meinwald, Org. Synt., 45, 77(1965).
200. D. Papa, E. Schwenk y H.F. Ginsberg, J. Org. Chem., 14, 723(1949).
201. H.T. Taylor, J. Chem. Soc., 3922(1958).
202. Y. Sawa, I. Hashimoto, M. Ryang y S. Tsutsumi, J. Org. Chem., 33, 2159(1968).
203. D.G.M. Diaper, Can. J. Chem., 1720(1955).
204. F. Arndt, Org. Synt., Coll. vol. II, 165(1943).
205. K.W. Rosemund y H. Bach, Chem. Ber., 94, 2406(1961).
206. D.C. Owsley, J.M. Nelke y J.J. Bloomfield, J. Org. Chem., 38, 901(1973).
207. D.G. Farnum, A. Mostashari y A.A. Hagedorn, J. Org. Chem., 36, 698(1971).
208. T. Severin y D. König, Chem. Ber., 107, 1499(1974).
209. H. Stetter y B. Rajh, Chem. Ber., 109, 534(1976).
210. J. Mendive, J. Org. Chem., 5, 235(1940).
211. L. Ruzicka, G. Müller y H. Schellenberg, Helv. Chim. Acta, 22, 758(1939).
212. G. Quinkert y H.G. Heine, Tetrahedron Letters, 1659(1963).
213. J.S.E. Holker, W.R. Jones y P.J. Ramm, J. Chem. Soc.(C), 357(1969).
214. C.S. Marvel y W.W. Moyer Jr., J. Org. Chem., 22, 1065(1957).
215. A.I. Vogel, A Text-Book of Practical Organic Chemistry, 3^{era} Edn, Edit.
Longman, página 652.
216. T. Nakai, E. Wada y M. Okawara, Tetrahedron Letters, 1531(1975).
217. M. Elliott, J. Chem. Soc., 2231(1956).